Sd PUPD

Q 057

Diabéte insipide central néphrogénique Potomanie Test de restriction hydrique Diabéte sucré, hyperCa et hypoK ++++

Définition

- **Polyurie :** Diurèse > 3 L / 24h
- **Polydipsie** : Augmentation des ingestats liquidiens provoquée par une soif vive (Signe de DIC) : envie de boire est imperieuse, insatiable et continue sur le nycthémère.

Physiopathologie

- **POLYURIE PRIMAIRE**
  - ☑ Elle peut être liée à un ***défaut d'action*** de l'ADH au niveau du **tube collecteur** (diabète insipide néphrogénique) ou à un ***défaut de sécrétion*** de l'ADH (diabète insipide vrai). Dans les 2 cas, c'est la polyurie qui est initiale et qui est compensée par la polydipsie.
- **POLYDIPSIE PRIMAIRE OU POTOMANIE**
  - ☑ Elle est le plus svt fonctionnelle (perturbation psychologique), rarement organique (dysrégulation du centre de la soif). Le rein étant sain, cette polydipsie est responsable d'une polyurie secondaire nécessaire au maintien d'une osmolarité plasmatique normale.
  - ☑ Attention, un vrai diabète insipide peut se compliquer d'une potomanie par augmentation réflexe des apports hydriques.

Orientation diagnostique

- **INTERROGATOIRE**
  - ☑ **ATCD** de diabète personnel ou familial, de SPUPD, de traumatisme cranien, de neurochirurgie, de toute autre pathologie, de tumeurs hypophysaires (Sarcoidose, pathologie rénale, amylose, drépanocytose …), grossesse
  - ☑ **Prise de médicaments** (lithium, amphotéricine B, déméclocycline (Ø AMM = cycline)
  - ☑ **Circonstances d'apparition** : brutale ou progressive, polydipsie précédant la polyurie ou lui succède.
  - ☑ **Recherche de signes fonctionnels associées**
    - Autres élements du Sd cardinal du diabétique : sd PUPD, amaigrissement, polyphagie (incst), asthénie
    - Signes en faveur d'un Sd tumoral hypothalamo-hypophysaire : céphalée, amputation du CV, névralgie du V
    - Signes endocriniens en faveur d'une tumeur hypothalamo-hypophysaire
    - Evaluation du contexte psychologique
  - ☑ **Recherche de signes de gravité** :
    - Polyurie responsable d'une nycturie à évaluer, quantification de la polydipsie et repartition sur le nycthémère
    - Les signes de DIC et de DEC n'apparaissent que lorsque les apports hydriques ne st plus adaptés à la diurèse.
      - Signes de deshydratation intracellulaire **: Perte de poids[Q], soif[Q], muqueuse sèche[Q], fièvre sans stigmates infectieux, Tble de la Cs : Somnolence, Obnubilation, Convulsion[Q], Thrombose veineuse centrale, Retentissement rénal : thrombose veineuse rénale ; nécrose corticale ou papillaire**
- **BILAN BIOLOGIQUE INITIAL :**
  - ☑ **Glycémie à jeun**, glycosurie à la BU
  - ☑ **Ionogramme, urée, créatinine plasmatique et urinaire**
  - ☑ **Clairance de la créat par formule de Cockroft**
  - ☑ **Calcémie, Protidémie**
  - ☑ **Numération formule sanguine**
  - ☑ **Recueil de la diurèse des 24 h**
  - ☑ **Densité urinaire**
  - ☑ **Clairance de l'eau libre**
    - Clairance de l'eau libre = V (1 – Uosm/Posm) où V = volume urinaire, Uosm = Osmolarité urinaire et Posm l'osmolalité plasmatique
    - Elle permet de faire le diagnostic différentiel entre une polyurie insipide et osmotique (diabète sucré)
  - ☑ **Résultats**
    - Ds un SPUPD, NFS normale, pas d'hyperG, K+ et Ca2+ normaux sf certains diabètes néphrogéniques, Posm est N ou peu élevée (en cas de DIC), iono urinaire des 24 h est normal.
    - **Si la clairance de l'eau libre est positive** (Uosm < Posm), la densité urinaire est inférieure à 1 005 ; le + svt inferieure à 200 mOsmol/l, urine hypotonique => la polyurie est insipide. Elle traduit la perte du pouvoir de concentration par le rein.
    - **Si la clairance de l'eau libre est négative** (Posm < Uosm), la densité urinaire est supérieure à 1 005 => polyurie est osmotique.

(140 – Age) x poids x 1.23 (♂) / créat P (µmol/L)   Pour la ♀ : 1.04

- **EPREUVE DE RESTRICTION HYDRIQUE : examen-clé**
  - ☑ **Elle sera réalisée en milieu hospitalier après une hydratation suffisante la veille sur un patient allongé. Elle dure entre 8 à 16 h sous stricte surveillance** :
    - Clinique : ttes les heures : pouls, TA, diurèse, poids, signes de déshydratation
    - Biologique : iono sg, dosage de l'ADH par radio-immunologie ttes les 4 h, densité urinaire, Posm et Uosm ttes les 2 h.
  - ☑ **Chez le sujet normal**, la restriction hydrique entraîne une augmentation de l'ADH et une diminution des urines avec augmentation de Uosm, la clairance de l'eau libre se négative donc.
  - ☑ **La durée de l'épreuve** doit être modulé en fct de l'intensité du SPUPD : moins le Sd est important, plus la durée de l'épreuve doit être longue.
  - ☑ **L'épreuve est arrêtée quand elle est positive** (les urines se concentrent) **ou si signes de mauvaise tolérance** : angoisse, perte de poids > 5 %, sécheresse des muqueuses, soif très intense, tachycardie et chute tensionnelle. **L'apparition de signes de déshydratation impose l'arrêt de l'épreuve**.
  - ☑ **Elle va permetttre de différencier les polyuries primaires des polydypsies primaires.**
  - ☑ **Elle est complétée en fin d'épreuve par un test therapeutique à la DDAVP ou desmopressine (Minirin®)** qui va permettre de distinguer les diabètes insipides vrai d'origine centrale et les diabètes néphrogéniques.
  - ☑ **Resultats :**

	DI vrai	DI néphrogénique	Potomanie
Poids	Diminué		Stable
Fréquence cardiaque	Augmenté		Stable
TA	Diminuée		Stable
Diurèse	Stable et élevée		Diminuée
Uosm (en mOsm/L)	Stable et basse < 300 [Q]		Augmentée > 750 mOsm/l
Posm (en mOsm/L)	Elevée > 295		Stable et normale 290-295
Uosm/Posm	< 1		> 1
ADH plasmatique	Basse	Normale ou augmentée[Q]	Variable
Clairance de l'eau libre	Reste positive[Q]		Se négative
Test tttiq à l'ADH	Positif [Q]	Négatif[Q]	**Positif si :** -mise au repos de la secretion d'ADH -DI avec composante poto-maniaque **Négatif le + svt**

  - ☑ *NB* : un diapède insipide associé à une insuffisance antéhypophysaire peut voir ses signes masqués par l'opsiurie (retard à l'excretion de l'eau libre après les repas) liée au déficit corticotrope. Ds ce cas l'épreuve de restriction hydrique devra être pratiquée sous ttt substitutif en glucocorticoides.
- **IMAGERIE CEREBRALE**
  - ☑ Devant tout diabète insipide vrai, réalisation d'un IRM avec injection de Gadolinium.

Diagnostic étiologique

- **ELIMINER LES POLYURIES OSMOTIQUES**
  - ☑ **Augmentation des subst. osmotique non diffusible** => Appel d'eau : DIC
    - **Diabète sucré**[Q] **déséquilibré** surtt insulinodépendant (mode de découverte fréquent ds le cadre d'un Sd cardinal associé à une cétose +++)
    - **Associé à une IRC évolué**, avec urée élevée
    - **Intox au Mannitol**[Q]
    - **Sd de reprise de diurèse :** polyurie osmotique sur hyperuricémie
- **ELIMINER AUTRES CAUSES DE SD PUPD**
  - ☑ **Endocrinopathies** : hypercorticisme, hyperthyroidie[Q], hyperParaT[Q] (par hypercalcémie) et hyperaldostéronisme[Q] (hypoKaliémie)
  - ☑ **A noter certains médocs asséchant les muqueuses buccales peuvent induire une polydipsie et secondairement une polyurie** (Antidépresseurs, NL, anticholinergique)
- **DIABETE INSIPIDE**[Q] **D'ORIGINE CENTRALE**
  - ☑ **Diabète insipide idiopathique (cause la + fqte**[Q]**)**
    - Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. L'IRM ne retouve qu'un simple épaississement de la tige pituitaire et/ou une disparition de l'hypersignal de la post-hypophyse en T1 mais une surveillance régulière est nécessaire car une étiologie peut se démasquer des années après le diagnostic.
  - ☑ **Post intervention de neurochir** sur la région hypothalamohypophysaire[Q] : DI svt transitoire => urgence car le patient est ds l'incapacité de boire

- ☑ **Trauma cranien**[Q] avec rupture de la tige pituitaire => urgence car le patient est ds l'incapacité de boire
- ☑ **Tumeurs primitives de la region suprasellaire**[Q]
  - ***Craniopharyngiome**[Q] **:*** TB aux dépends des résidus embryonnaires de la pôche de Rathke de siège le + svt suprasellaire très fqte chez l'enfant (1ier cause de tumeur hypophysaire) : retard de croissance[Q] (GH), hyperPRL, diabète insipide et cq du Sd tumoral. Sur Rx aspect très évocateur de calcification en « coquille d'œuf » suprasellaire.
  - ***Méningiome, gliome du chiasma et germinome*** st + rare
- ☑ **Métastases de la région suprasellaire** : K digestif, mammaire ou bronchique, hémopathie
- ☑ **Granulomatose** +++
  - **Sarcoidose**[D] [Q]**:** A noter que ds la sarcoidose, l'hypercalcémie chronique peut etre à l'origine d'un diabète néphrogenique associé. Une polydipsie primaire peut également être rencontrée
  - **Histiocytose X**
  - **Sequelles de méningites tuberculeuses ou de syphilis**
- ☑ **Méningo-encéphalites** : (DI le + svt transitoire)
- ☑ **Tumeurs antéhypophysaires volumineuses**
- ☑ **Diabète insipide « familial »** : autosomique dominant, très rare, > 1% des DI [Q]
- ☑ **Hypophysite autoimmune** : rare

- **DIABETE INSIPIDE NEPHROGENIQUE = INSENSIBILITE DU TUBULE RENAL A L'ADH**
  - ❐ **Acquis**
    - ☑ **Origine médicamenteuse** : lithium[Q], rifampicine, colchicine, déméclocycline, amphotéricine B, Aminoglycoside, Foscarnet, cisplatine
    - ☑ Origine métabolique : **hypercalcémie**[Q] **et hypokaliémie**[Q]
    - ☑ **Origine vasculaire** : drépanocytose, dysglobulinémie
    - ☑ **Mie infiltrative** : Sarcoidose, amylose
    - ☑ **Polykystose rénale, néphrite interstitielle chronique**[Q]
    - ☑ **Origine mécanique** : obstruction urétérale, Sd de levée d'obstacle
    - ☑ **Grossesse**
  - ❐ **Familial/Congénital :**
    - ☑ Présent chez l'enfant, de transmission autosomique récessive liée au sexe ou récessive autosomique selon la mutation retrouvée. Ce st des tubulopathies familiales.
- **POLYDIPSIE PRIMAIRE OU POTOMANIE**[Q]
  - ☑ Tble du comportement qui provoque chez un sujet un besoin imperieux de boire. La quantité ainsi absorbée peut etre très superieure à celle absorbée par un diabétique insipide.
  - ☑ Le début est le + svt plus progressif, l'intensité du Sd PUPD est variable d'un jour à l'autre, la polydipsie nocturne n'est pas tjs obligatoire.
  - ☑ Une personnalité névrotique peut etre mis en évidence. Il existe cpdt des causes organiques de potomanie telle la sarcoïdose.
  - ☑ Diagnostic réalisé par les épreuves biologiques dynamiques de restriction +/- minirin®
  - ☑ Ds le cas de potomanie ancienne, seul l'épreuve de déconditionnement[Q] permettra de faire le diagnostic.

- **FORME MIXTE :**
  - ☑ Un diabète insipide central peut compliquer une potomanie ancienne par mise au repos de la post hypophyse secondaire à l'hypotonie plamatique chronique[Q].
  - ☑ Un diabète insipide central peut se compliquer d'une potomanie par augmentation réflexe des apports hydriques.

- **TABLEAU RECAPITULATIF**

	DI central	DI néphrogénique	Potomanie	Potomanie + DI
De base PUPD	3-15 L/j	3-15 L / j	3-15 L/j	3-15 L/j
Restriction H2O	Test –	Test –	Test +	Test –
DDAVP	Test +	Test –	Test –	Test +/- avt deconditionnement
ADH	Effondrée	Elevée	Bas -normal-elevé	Bas
Déconditionnement			+	+

Traitement

- **DI VRAI :**
  - ☑ **Hormonotherapie à vie par analogue synthetique de l'ADH** : soit Desmopressine DDAVP ou Désamino-D-Arginine-vasopressine (Minirin®), soit Lypressine ou LVP (Diapid®) essentiellement administré par voie nasale en pulverisation ou en instillation. Possible forme per os.Le minirin n'a pas d'effet presseur contrairement au Diapid® qui est ainsi CI chez l'ins coronarien.
  - ☑ **Avant ds les déficits partiels on utilisait des potentialisateurs de l'action de l'ADH** comme le chlorpropamide Diabinèse® (sulf hypoG), Clofibrate (Lipavlon®), la carbamazepine (Tegretol®) : Ne st plus utilisé.

- **DI NEPHROGENIQUE**
  - ☑ **Ttt etiologique** auquel on associe un ttt symptomatique : Diurétiques de type **THIAZIDIQUE** + régime modérement **hyposodé**. L'action des thiazidiques est ainsi mal connu.
- **POTOMANIE**
  - ☑ **Cure de déconditionnement** en milieu hospitalier avec l'aide d'un psychiatre est indispensable. Cette cure consiste à persuader le patient qu'il peut reduire ses boissons. On peut s'aider au début, d'un régime hyposodé et d'un ttt renforçant l'action de l'ADH qui sera progressivement remplacé par un placebo.

- **EN CAS DE DIABETE INSIPIDE DECOMPENSE AVEC HYPERNATREMIE PAR DIC ++**
  - ☑ Urgence thérapeutique
  - ☑ Ttt etiologique
  - ☑ Service de Réa, conditionnement, surveillance
  - ☑ **Apports eau ou de G5 ou G2.5** per os si possible, svt par voie IV selon la formule :

    Volume: $\text{poids} \times 0.6 \times \frac{(Na-140)}{140}$
  - ☑ Correction sur 48 h (baisse du Na+ au max de 2 mmol/l/h) car risque d'odème cérébral par HIC car ds DIC chronique il existe des modes d'adaptation.
  - ☑ Si DEC associé = Priorité à la correctionq hypoV : remplissage / macromolécule puis relais par sérum hypotonique NaCl – G5 ou sérum salé isotonique

Source *: Fiches Rev Prat, RDP, Med Line, MediFac, Conf Hippocrate, QCM intest 2000*

Goitre diffus et nodule thyroïdien — Q 058

Bilan thyroïdien, Echographie, Scintigraphie [Tc ou I 123], Cancer thyroïdien

- **DIAGNOSTIC**

Interrogatoire

- Origine géographique
- ATCD personnels et familiaux (MAI, goitre, phéo, hyperparaT…)
- Iatrogénie (Cordarone, lithium, produits iodés, radiothérapie)
- Date d'apparition, f.declenchant (grossesse, stress ..), évolutivité
- Compression (toux, dyspnée, dysphagie, dysphonie, sd cave sup), diarrhée, flush, HTA, dl

Examen clinique

- Signes de dysthyroïdie
- Etat général
- Aire thyroïdienne : => mesure périmètre cervical / schema daté
  - volume , symetrique ou non, régulier ou non
  - mobilité à la déglutition
  - sensibilité
  - consistance
  - nodule(s)
  - souffle / thrill
- Aires ganglionnaires cervicales surtt (inflam, néoplasique,..)
- Examen ORL systematique (verifier la filière trachéale et la mobilité des cordes cervicales)

Biologie

- Inflammatoire (VS, CRP)
- TSH us puis T4l si anomalie
- En fonction du contexte :
  - **Ac antithyroïdiens** (antiTPO,anti TG) et **anti R TSH** : TRAC
  - **Thyrocalcitonine** (dvt tout goitre nodulaire)
  - **Iodémie/ Iodurie** des 24 heures (carence)

Examens morphologiques

- Echographie thyroïdienne
  - mensuration , volume, homogénéité et échogénicité
  - consistance (solide, liquide), nodule infraclinique, calcifications, ADP périph
- Rx partie molle du cou (déviation trachéale / calcification)
- ± Scintigraphie thyroïdienne Tc (info vasculaire) ou I 123 (info sur le parenchyme)
  - F non enceinte (DDR, CO, β HCG) ou en début de cycle si pas de CO
  - Indiqué ds **goitre** nodulaire ou non **en hyperT** clinique, ds **goitre non nodulaire plongeant**, et ds les **goitres nodulaires à TSH basse isolée** (Adénome prétoxique)
  - Apprécier la fixation et l'extinctivité

Nodule hypofixant en scinti[Q]	Nodule hyperfixant en scinti[Q]
Kyste Hématocèle K Adénome	Adénome toxique

SCINTIGRAPHIES BLANCHES
Thyrotoxicose factice[Q]
Surcharge iodée[Q]
Thyroidite[Q] de De Quervain
Thyroidite[Q] de Hashimoto en poussée
Thyroidite[Q] silencieuse
Thyroidectomie
Agénésie thyroidienne

- ± Rx Thorax (F/P) si suspicion goitre plongeant (tbles compressifs fréquents[Q], vascu° par a.thyroïdienne inf[Q], peut plonger ds médiastin post. [Q], ttt chir[Q] par voie cervicale pure le + svt[Q])
- ± TDM et IRM cervicothoracique en fonction de la clinique/ paraclinique
- ± Cytoponction d'un **nodule** est **indispensable** (Ex.cytologique au labo) avec possibilité de FN (surveillance) et de FP (confirmation par anapath post chirurgicale)

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

GOITRE

Hétérogène => TSH + scinti

- **Goitre multihétéronodulaire toxique** (**hyper**T, nodules chauds), **simple** ou **Basedowifié** (**eu**T ou parfois hyper)
- Thyroïdite de **Hashimoto** (**Eu**, hypo ou parfois hyperT, blanche, Ac anti-TPO)
- **Cancer** thyroidien (le + svt **eu**thyroidie, nodule froid)

Homogène

Hyperthyroïdie ▪ Malade de **Basedow** ▪ **Thyroïdites** : subaiguë de De Quervain (*phase I*) / silencieuse/ de Hashimoto (parfois forme hyperT précoce : hashitotoxicose) ▪ Surcharge iodé **médicamenteuse** (Amiodarone/ PDC iodé) : échappement à l'effet de Wolff-Chaikoff ▪ **Adénome** thyréotrope **hypophysaire** ▪ Sd de **Resistance** partielle aux H.thyroidiennes	**Hypo**thyroïdie ▪ **Thyroïdites** : subaiguë de De Quervain (*phase II*) et de Riedel (*phase tardive*) / du post-partum / de Hashimoto ▪ Goitre **médicamenteux** : Surcharge en iode (Amiodarone : effet de Wolff-chaikoff), ATS, Lithium, Iode 131, IFN α . ▪ Tble **congénital** de l'hormonogenèse ▪ **Carence iodée** (goitre endémique)	**Eu**thyroïdie ▪ **Cancer** thyroïdien ▪ **Goître simple** : ☑ stt ♀ influencé par activité génitale (début svt en péripuberté, fqt pdt la grossesse et disparaissent ds les 6 mois suivant) ☑ Goitre lisse, ferme, élastique, régulier, modéré, homogene et indolore ☑ EchoG pr surveiller : formation nodule secondaire, S de compression et S de dysthyroidie. ☑ 3 étios possibles : goitre endémique par carence en iode, goitre sporadique (<10% pop) par carence en iode et tble hormonosynthèse, ou du à des tbles de l' hormonosynthèse à révélation tardive . ▪ Goître **médicamenteux** (surtt Lithium) ▪ **Thyroïdite** : de Hashimoto : à sa phase *initiale* / de Riedel (cf 338)

NODULE ISOLE (Attention Cancer)

Froid et liquidien à l'echographie en **euthyroidie** :

- **Kyste** thyroidien (=> ponction : clair, le + svt acellulaire) Surveillance car R de recidive et un petit foyer néoplasique est à suspecter si l'éffondrement n'est pas définitif .
- **Hématocèle** : Apparition rapide + Dl + fièvre : Liquide hématique + macrophage . R de récidive .
- **Pseudo-kyste hématique** : Remaniement d'un nodule solide => exerese chirurgicale

Froid et solide/mixte à l'écho => K +++

- Exérèse **chirurgicale** d'emblée avec examen extemporané guidant l'extension du geste chirurgical . Selon les équipes, cytoponction avant. (risque de chir[Q] : paralysie récurrent, hémorragie)
- **Cancer** thyroidien
- **Adénome** thyroidien ± remanié (hématocèle, calcif,..)
- **Thyroidite nodulaire**
- **Métastases** intrathyroidiennes, lymphome, sarcome

Chaud extinctif [Q]

- avec **hyper**thyroidie[Q] = **Adénome toxique**[Q] isolé
- **sans** hyperthyroidie = Adénome **prétoxique** (évolution vers toxicité est variable)

QCM

localisat° de tissu thyroïdien ectopique pouvant donner un goitre[Q] :

- médiastin ant, post, sub-lingual, ovaire

TBG augmentée si[Q]

- Grossesse, OP (hyper-oestrogénie)

Goitre diffus et nodule thyroïdien Q 058

Bilan thyroïdien, Echographie, Scintigraphie [Tc ou I 123], Cancer thyroïdien

Diagnostic

- ***Interrogatoire***
  - **Origine** géographique
  - **ATCD** personnels et familiaux (MAI, goitre, NEM : phéochromocytome, hyperparathyroïdie…)
  - **Iatrogénie** (Cordarone[Q], lithium[Q], produits iodés, radiothérapie, interféron alpha)
  - Date d'apparition, facteur déclenchant (grossesse, stress..), **évolutivité**
  - **Compression**[Q] (toux, dyspnée, dysphagie, dysphonie, Σ cave sup), **diarrhée, flush, HTA, douleur**

- ***Examen clinique***
  - **Signes de dysthyroïdie**
  - **Etat général**
  - **Aire thyroïdienne : → mesure périmètre cervical / schéma daté**
    - **volume**, **symétrique** ou non, régulier ou non
    - **mobilité** à la déglutition
    - **sensibilité**
    - **consistance**
    - **nodule**(s)
    - **souffle** / thrill
  - **Aires ganglionnaires cervicales surtt** (inflammatoires, néoplasiques,..)
  - **Examen ORL systématique** (vérifier la **filière trachéale** et la **mobilité des cordes vocales**)

- ***Biologie***
  - **Inflammatoire (VS, CRP)**
  - **TSH us puis T4L si anomalie**
  - **En fonction du contexte :**
    - Ac antithyroïdiens (antiTPO, antiTG, anti ® TSH bloquant) et anti R TSH stimulant : TRAC
    - Thyrocalcitonine (devant tout goitre nodulaire)
    - Iodémie/Iodurie des 24 heures (carence)

- ***Examens morphologiques***
  - **Echographie thyroïdienne**
    - Mensuration, volume, homogénéité et échogénicité
    - Consistance (solide, liquide), nodule infra clinique, calcifications, ADP périphérique
  - **Rx parties molles du cou (déviation trachéale / calcification)**
  - **± Scintigraphie thyroïdienne Tc (info vasculaire) ou I 123 (info sur le parenchyme)**
    - **Femme non enceinte** (DDR, CO, β HCG) ou **en début de cycle si pas de CO**
    - Indiqué dans :
      - un goitre nodulaire ou non en hyperthyroïdie clinique
      - un goitre non nodulaire plongeant
      - un goitre nodulaire à TSH basse isolée (Adénome prétoxique)
    - Apprécier la fixation et l'extinctivité
    - Résultat modifié par la prise d'hormones thyroïdiennes ou tte surcharge iodée.
    - **Inutile** en cas de nodule infra centimétrique
  - **± Rx Thorax (F/P) si suspicion goitre plongeant**
  - **± TDM et IRM cervicothoracique en fonction de la clinique/ paraclinique :** ce ne st pas des examens de routine en patho thyroïdienne
  - **± Cytoponction d'un nodule est indispensable (Ex.cytologique au labo) avec possibilité de** faux négatifs (n'a de valeur que si +, surveillance) **et de** faux positifs (confirmation par anapath post chirurgicale)
  - **En euthyroidie,** il n'y a actuellement aucun argument pour déterminer une seule stratégie d'utilisation diagnostique de ces examens. En aucun cas, **ils ne doivent être associés d'emblée.**
  - **En cas d'hyperthyroïdie,** la scinti sera svt proposé. Inutile en cas de Basedox typique. Echographie n'a pas d'indication dans le diagnostic de 1[ière] intention d'hyperthyroïdie.
  - **En cas d'hypothyroïdie, examens d'imagerie et cytoponction n'ont aucune indication dans le diag positif. Possible en diagnostic étiologique parfois.** **ANAES 1997**

• *Goitres*

➢ Hétérogène

- **Goitre multi hétéro nodulaire *toxique*, *simple* *ou* *Basedowifié*** (euthyroidie ou parfois hyper)
- Thyroïdite de **Hashimoto** (Eu, hypo ou parfois hyper)
- **Cancer** thyroidien (le + svt euthyroidie)

➢ Homogène

Hyperthyroïdie

- Maladie de **Basedow**
- Thyroïdite subaiguë de **De Quervain** (phase I)
- Thyroïdite **silencieuse**
- Thyroïdite de **Hashimoto** (parfois forme hyperT précoce : hasitotoxicose)
- **Surcharge** iodé médicamenteuse (Amiodarone/ PDC iodé) : échappement à l'effet de Wolff-Chaikoff
- Adénome thyréotrope **hypophysaire**
- Syndrome de **résistance** partielle aux hormones thyroidiennes

Hypothyroïdie

- Thyroïdite de **Hashimoto**
- Thyroïdite du **post-partum**
- Thyroïdite subaiguë de **De Quervain** (**phase II**) et Thyroïdite de **Riedel** (phase tardive)
- Goitre **médicamenteux** : Surcharge en iode (Amiodarone : effet de Wolff-chaikoff), ATS, Lithium, Iode 131, IFN α
- Trouble congénital de l'**hormonogenèse**
- **Carence** iodée (goitre endémique)

Euthyroïdie

- **Cancer** thyroïdien[Q]
- **Goître simple** :
  - ⇨ Essentiellement chez la ♀ influencée par activité génitale (début souvent en péripuberté, fréquent pendant la grossesse et disparaissent ds les 6 mois suivant)
  - ⇨ ***Goitre lisse, ferme et élastique, régulier, modéré, homogène et indolore***
  - ⇨ Surveillance échographique : formation nodule secondaire, S de compression[Q] et S de dysthyroidie possibles
  - ⇨ 3 étios possibles : **goitre endémique par carence en iode**, **goitre sporadique** (< 10% pop) par carence en iode et trouble de l'hormonosynthèse, ou du à des **troubles de l'hormonosynthèse à révélation tardive**
- Goître **médicamenteux** (surtt Lithium)
- Thyroïdite de **Hashimoto** : à sa phase initiale
- Thyroïdite de **Riedel** (cf 338)

ETIOLOGIES DES SCINTIGRAPHIES BLANCHES[Q]		
- Thyréotoxicose factice[Q] - Surcharge iodée[Q]	- Thyroïdite de De Quervain[Q] - Thyroïdite de Hashimoto en poussée - Thyroïdite silencieuse	- Thyroïdectomie - Agénésie thyroïdienne

• *Nodule isolé (Attention Cancer)*

➢ Froid[Q+++]

Liquidien à l'échographie + euthyroidie :

- ***Kyste***[Q] ***thyroidien*** (=> **ponction** : clair, le + svt acellulaire[Q]) Surveillance car risque de récidive et un petit foyer néoplasique[Q] est à suspecter si l'effondrement n'est pas définitif.
- ***Hématocèle***[Q] : Apparition rapide + douleur + fièvre : Liquide hématique + macrophage. Risque de récidive.
- ***Pseudo-kyste hématique*** : Remaniement d'un nodule solide => exérèse chirurgicale

Solide/mixte à l'écho => K +++

Exérèse chir d'emblée + examen extemporané guidant l'extension du geste chirurgical. Selon équipes, cytoponction avt.

- **Cancer**[Q] **thyroidien**
- **Adénome**[Q] **thyroidien** ± remanié (hématocèle, calcifications,..)
- **Thyroidite**[Q] **nodulaire**
- **Métastases intrathyroidiennes, lymphome, sarcome**

➢ Chaud extinctif

- **Avec hyperthyroidie : Adénome toxique**[Q] **isolé**
- **Sans hyperthyroidie : Adénome prétoxique** (évolution vers toxicité est variable)

Hypoglycémie

Urgence diagnostique & thérapeutique ; Très polymorphe ; Resucrage ; DID traité par insuline
Tout coma chez un DS est un coma hypoglycemique jusqu'à preuve du contraire.

Diagnostic positif

- ***Aucun signe clinique pathognomonique : Tableau très polymorphe[Q++]:***
  - *Réaction dysautonomique* : sueurs[Q+++], tachycardie[Q], tremblements[Q], faim[Q], palpitations[Q], pâleur[Q]
  - *Neuroglucopénie* : Tble concentration, gène à l'élocution, gestes imprécis, ébriété
  - *Non spécifique :* asthénie, céphalées[Q], nausée, paresthésie buccale, sentiment de PC immminente, diplopie[Q]…
  - *Neuro* : Déficit moteur segmentaire[Q], convulsion[Q], mvt choréoathétosique, sd pyramidal (BBK[Q])…
  - *Ψ* : agitation[Q], confusion mentale, tble du comportement …
  - *CardioV :* angor, IDM, tble du rythme
- ***Le diagnostic par excès n'est jamais grave et le resucrage est un véritable test diagnostique***
- ***Coma hypoglycémique***
  - Survenue brutale avec tachycardie et sueur ± prodromes
  - Typiquement agité (en fait variable)
  - Signes d'irritation pyramidale bilatérale
- ***Atténuation S d'alarme***
  - Atcd hypoglycémie
  - Neuropathie autonome
  - DS > 20 ans
  - β-[Q] non CS
- ***Glycemie capillaire -> résultat immédiat***
  - Bandelette réactive sans appareil : Hémoglucotest ®
  - Bandelette + appareil de lecture : OneTouch®, Glucotrend®
- ***Glycémie plasmatique au labo pr confirmer (rapide) -> glycémie < 2,5 mmol/L ou < 0.5-0.6g/L***

Diagnostic étiologique

- ***Diabète de type 1***
  - **Rechercher facteurs favorisants**
    - ***Erreur diététique***[Q] : repas, collation insuffisantes, sautés, insuffisamment glucidique, repas retardé par rapport à l'injection, vomissement non compensé, excés d'OH[Q+] surtt à jeun[Q] (par inh néoglucogénéèse <- catabolisme de OH[Q])
    - ***Exercice φ***[Q] non programmé, mv adaptat° insuline (dimin. normale^t) / apports glucidiques (augm. avt, pdt et après)
    - ***Objectif tttiq*** trop ambitieux par rapport au d° d'éducation du patient : (!) sujet agé → déplacer la fourchette glycémique ; Protocole d'insulinoθ optimisé ou intensifié chez le jeune +++.
    - ***Erreur ds insulinoθie*** : ds lipodystrophie[Q], mv technique, mv adaptation poso (brutale) excès d'insuline rapide (>50% total, > 30% de la nuit), injection ds lieu de résorption rapide (abdomen, bras) ou soumis à une activité φ impte.
    - ***Patho intercurrente diminuant besoin en insuline :*** Hypothyroïdie, insuffisance surrénale ou antéhypophysaire[Q]
    - ***Guérison d'un état patho où une adaptation tttiq avait été faite***
    - ***Patho augmentant t½ de l'insuline*** : Ins. rénale chronique[Q] ***et modif absorpt° sucre secondaire à une gastroparésie***[Q]
    - ***Medoc*** : IEC, Inh calcique, β- non CS, Dextropropoxyfene, Disopyramide[Q] Rythmodan®[Q], Lomidine, Quinine[Q]
    - ***Possible TS***
  - **Notion de diabète instable avec hypoG sévères récurrentes (> 3 ds l'année)**
    - Tres svt ds un contexte Ψ et associé à un diabète instable avec céto-acidose récurrente (> 3 en 2 ans)
- ***Diabète de type 2 (lié le + svt aux sulfamides[Q] hypoglycémiants)***
  - **Contexte**
    - Non respect des I et CI (IRC & IHC)
    - Surdosage absolu surtt chez sujet âgé
    - Effort φ intense
    - Potentialisation de l'effet hypoG par : salicylés, Pexid, OH, coumariniques, clofibrate, sulfamides antibacterien : bactrim®, IMAO, chloramphénicol, IEC
  - ***Caractéristique* : caractère prolongé et à rebond (fct médoc), glucagon inefficace voire dangereux**
  - ***Autre etio (hors ADO)***
    - DS type 2 insulinorequerent : cf supra mais hypoG 20 fois moins fréqte que ds type 1
    - NB : Acarbose et Biguanides st non générateurs d'hypoG

Hypoglycémie fonctionnelle ou post-alimentaire

Clinique
- HypoG modéré[Q] ne mettant pas en jeu le pronostic vital
- survenant 2-4h après un repas[Q] très riches en glucides (fin matinée, fin d'aprem)
- chez un non diabétique

Paraclinique
- Glycémie à jeûn et épreuves de jeûne normales
- Glycémie percritique : diminuée (rarement possible)
- HGPO sur 5 h[Q] : Test + s'il reproduit les symptômes habituellement ressentis par le patient concomittents avec une glycémie ≤ 0,50 g

3 types d'hypoG post-alimentaire :
- ***Trouble de la cinétique de la digestion des glucides*** (gastrectomie, gastro-entérostomie, vagotomie, pyloroplastie)
- ***Trouble de la cinétique de l'insulinosécrétion*** : Obèses ayant ATCD fam de DS
- ***Idiopathiques*** : souvent chez des jeunes ♀ extrêmement minces, anxieuses, neurotoniques

Ttt
- Hygiénodiététique[Q] ++ : diminuer absorption de quantités trop +++ de glucides en 1 seule fois
- éventuellement utilisation en 2ième intention d'un inhibiteur des α- glucosidases (acarbose, miglitol)

Hypoglycémies organiques

Anamnèse : triade de Wipple
- Accident neuropsychique grave[Q]
- à distance des repas[Q] survenant à jeun (svt le matin[Q] avant déjeuner) ou après un effort φ / saut de repas
- réversible après resucrage avec glycémie < 2,5 mmol/L ()

Etiologies - Clinique
- **Insuffisance antéhypophysaire**[Q] : hypogonadisme, aménorrhée avec dépigmentation et dépilation, hypothyroïdie souvent modérée, d'une insuffisance surrénale (→hypoG)
- **Maladie d'Addison** : mélanodermie, asthénie, hypotension artérielle = > bilan etiologique (cf QS)
- Masse tumorale volumineuse à l'examen clinique : (thorax, abdopelvienne, lombaire) confirmé par imagerie et par dosage spécialisé d'IGF2 (↑) = **Tumeur mésenchymateuse**
- **Ins hépatique gravissime** : hépatite fulminante, intox (ammanites), métastases hptq, cirrhose child C cramoisie…
- **Dénutrution** majeure, **cachexie**, **Sida** & **K** stade terminal, **infection** systémique sévère[Q], **accès pernicieux palustre**[Q]

Examen clinique N : (le plus svt) => Hyperinsulinisme endogène
- **Parfois prise de poids[Q] progressive[Q] secondaire à augmentation de l'insuline, augmentation des prises alimentaires et retard Δgtic**
- **Mee**
  - Glycémies à jeun répétées, Insulinémie, Epreuve de jeûne[Q] en milieu hospitalier
  - -> Associat° hypoglycémie sévère < 0.3[Q] g/L + hyperinsulinisme spontané ou après épreuve de jeune (svt avt 24h)
- **Etiologies**
  - **Tumeur β-langerhansienne** bénigne (90%) ou maligne (10%) : Augmentation[Q] peptide C, proinsuline [Test à l'insuline : pas de freination] 1ière etio organiq +++
  - Absorption cachées de **sulfamides hypoglycémiants** : la situation est indiscernable du cas précédent. Importance contexte psy, parent diabétique, milieu médical
  - Injection caches d'**insuline** par le patient lui-même, ou quelqu'un de son entourage : Insulinémie élevée ↔ peptide C indosable + taux modérément augmenté d'Ac anti-insuline provoqué par les injections répétées d'insuline
  - Rarissime **MAI avec Ac anti-insuline spontanés** : glycémie basse, insulinémie augmentée ++ avec taux très élevés d'Ac anti-insuline
- **Exploration**
  - Echo abdo
  - Echoendoscopie pancréatique
  - Angioscanner spiralé abdominal
  - Si discordance : artériographie coeliomésentérique sélective
- **Traitement**
  - **Chirurgical** après bilan complet : **énucléation** ou **pancréatectomie partielle** ss contrôle échographique
  - En attendant le geste, augmenter **apports gluc** à repartir sur tt le nycthémère voir la nuit ± **Diazoxide** Hyperstat®
- **Association possible à d'autres néoplasies ds le cadre d'une NEM type 1 = Wermer** : HyperPTH + adénomes pancréatiques et/ou hypophysaires

CAT en situation d'urgence avec la posologie médicamenteuse +++

- ***TTT CURATIF : Resucrage immédiat avant résultat du prélévement veineux***
  - **Hypoglycémie insulinique**
    - **Sujet conscient**
      - PO= 3 morceaux de sucre ou 15 cl boissons sucrés : jus de fruit
      - puis relais par sucre d'absorption lente : 40 g pain
      - Repos immédiat associé
    - **Sujet comateux :**
      - Urgence médicale : PLS, Canule de Mayo
      - ***G30 20-60 mL en IVD (1 à 3 amp***) puis VVP -> G10 + 1 ampoule B1B6 : 1 L en 4 heures puis 1 L en 12 heures
      - OU ***Glucagon IM 1mg*** (renouveler si besoin 15 min après) suivi par G 10 idem
      - NB : pas[Q] d'IRA organique[Q] ds coma hypoG
    - **Si agité : Glucagon**
  - **Hypoglycémie aux sulfamides ou intox OH**
    - Resucrage per os ***prolongé*** si possible puis perfusion de glucose en raison du risque de rebond
    - ***Hospitalisation systematique***
    - ***Glucagon inefficace voire dangereux (rebond)***
  - **Correction de facteur favorisant & reprise de l'education du patient et de son entourage**
- ***Surveillance***
- ***Prévention***
  - Education patient + entourage
  - Carte diabétique
  - Port permanent de sucre rapide, glucagon non périmé
  - Prévention avt axercice φ (alimentaire augmenté si imprévu et/ou diminution de 20% insuline si imprévu)

Source : RDP 199.., conf hippo 2000, Medline tttiq 2000, QCM Intest

Diabète insulinodépendant Q 330

Maladie immunitaire,Syndrome cardinal, Complications (micro, macro, infections, MPP), Insulinothérapie, Education.

Epidémiologie (HP)

- **150 000 cas** ≈ en France soit une prévalence de ***0,25 %*** et une incidence de 5 pr 100 000 hab
- DID = type I = **10 % des DS** , S/R = 1
- Espérance de vie légèrement inférieure au non diabétique

Etiologie

Facteurs génétiques [Q]

- ***HLA B8***[Q] RR x 2-3, ***DR3 ou DR 4***[Q] surtt : RR x 5 / ***DR3 + DR4*** : RR x 40 et ***HLA DR2 B7*** protecteur
- Hérédité multifactorielle, gènes inconnus en très fort déséquilibre de liaison avec les régions DQ et DR du CMH
- **Facteurs familiaux moins importants que dans DS type 2**

Facteurs viraux [Q]

- Coxsackie B4, virus ourlien, CMV, myxovirus, paramyxovirus, CMV, EBV … (augmentation : freq hiver/automne)

Facteurs auto-immuns

- ***Ac anti îlots de Langerhans***[Q] 70%, ***Ac anti insuline*** 30%, ***Ac anti-glutamate décarboxydase*** +++ (Ac anti GAD : certains diabeto proposent leur recherche ds le cadre d'un dépistage du DID ds la fratrie des DID)
- ***Association fqte à d'*autres MAI** de façon isolée ou ds la cadre d'une **polyendocrinopathie autoimmune de type 2** : **ISL** précoce, **Hashimoto** (antiTPO/antiTG), **Basedow** (Ac anti® de la TSH), **DID**, **Ins ovarienne primitive** Q 342

*NB : Il est définit un **DS type Ib** dit idiopathique : insulinique absolu*

Physiopathologie

- **Destruction élective de cellules ß** des îlots de Langerhans du pancréas par un **mécanisme auto-immun**[Q] à l'origine d'une insulite d'abord infra-clinique
- **Insulite** [Infiltration par lymphocytes T activé et augmentation des B ds le sg (autoAc)] précedant le début clinique de la maladie de qq mois
- Si destruction > 80 % des cellules ß : **carence insulinique** symptomatique (totale ou partielle, possibilité de « lune de miel » grâce à un contrôle métabolique optimal mais avec une rechute obligatoire au max ds les 9 mois)
- **Conséquences de l'hyperglycémie**
  - **Glycosurie** (dépassement capacité de réabsorption du glucose au niveau rénal) => polyurie osmotique et polydipsie secondaire
  - **Glucopénie intracellulaire** responsable d'une augmentation des hormones hyperglycémiantes avec apparition d'une néoglucogénèse à partir des protéines (hypercatabolisme protéique) et des lipides.
  - L'insuline est la seule hormone antilipolytique => augmentation de la lipolyse périphérique avec production en trop grande quantité d'Acetyl-CoA qui va saturer le cycle de Krebs. Les AcetylCoA vont alors être dévié vers la voie des corps cétoniques => **cétogénèse et acidose métabolique**

Diagnostic

Diagnostic positif

- **Terrain : adulte jeune** 20-40 ans, possible enfant
- **Clinique**
- **Survenue brutale**
- **Sd cardinal**
  - syndrome PUPD[Q]
  - amaigrissement
  - polyphagie (incst)
  - asthénie
- **Possible autres signes : diminution AV, prurit (surtt génital[Q], …), Infections …**
- **Acidocétose (20% révélatrices[Q] d'un DS type 1) : polypnée, N, V, Dl abdo, deshydratation, haleine cétonique**

- **Paraclinique**
- **Hyperglycémie > 1.26 g/l (7 mmol/L) à jeun ou > 2g/l (11.1 mmol/L) quelque soit le moment**
  - le + svt 3-4g/l => pour poser le diagnostic, **2 dosages**
- Insulinémie plasmatique : non réalisée en pratique, ne peut être interprétée qu'avec la glycémie[Q]
- **BU : Glycosurie massive +++ (> 20 g/l) + possible cétonurie[Q] (signe de gravité). Dosage inutile. Signifie besoin accru en insuline chez DS I traité[Q]**
- **Reste du bilan : Possible signe de déshydratation, acidose (GDSA, Bicar) et svt hyperlipidemie (TG et/ou chol)**
- **Recherche systématique d'un facteur déclenchant**

- **Infection** (bactérienne, virale ou mycosique)**, Maladie ss jacente** (inflammatoire, néoplasique, vasculaire, métabolique)
- **Ttt hyperglycémiant : Corticoïdes, Contraceptifs oraux OP, phénytoïne, thiazidique (hypoK)**
- **Chir, trauma physique, stress psychologique**
- **Grossesse (β- HCG)**

➢ **Peptide C effondré**[Q] **non stimulable** (non recherché) (évalue secretion residuelle [Q])

- ***Formes cliniques particulières et diagnostic différentiel***
  - **Hyperglycémie modérée sans cétose**, **< 40 ans sans obésité** et/ou **présence MAI** : rechercher **Ac anti-GAD** => Si + : **DS type I d'évolution lente** (20 % des DNID < 40 ans)
  - **Hyperglycémie modérée sans cétose**, **< 20 ans** ds un **contexte familial** (hérédité AD) : suspecter un **MODY** qui est un diabète non insulinodépendant (cf Q 331) ; le diagnostic est biomoléculaire (**mutation** de la glucoKinase : type II)

- ***Dépistage systématique des complications***
  - Dépistage clinique et biologique **réalisé de manière trimestrielle** (HbA1c ts les 3 mois) et **annuelle** (cf Q 331) des complications et bilan des autres fdr CV.
  - Pour DS type I, selon les équipes, le dépistage de ces complications par des examens paracliniques peut être **retardé d'au moins 5 ans**. Pas de réel consensus
  - **Rechercher complications**
    - De l'insulinothérapie : lipodystrophie insulinique, hypoglycémie
    - Propres au DS type 1 : Surveillance du poids, désir de grossesse et nécessiter de la programmer
    - INSULINOCT
      - ***I***nfections
      - ***N***eurologiques
      - ***S***urveillance
      - ***U***rinaire
      - **L**ipodystrophie
      - ***I***nfarctus
      - ***N***éphropathie
      - ***O***phtalmologiques
      - ***C***utanées
      - **T**G élevées
  - **Bon équilibre apprécié sur** : Hb glyc [Q], cycle glycémique N [Q], pas d'hypoG [Q]

Traitement

- ***Demande de 100% au titre de l'ALD 30*** *(NB : PR DS TYPE II IDEM SF SI CONTROLE PAR REGIME SEUL)*

- ***Règles hygiénodiététiques***

➢ **Diététique**
  - Normocalorique et équilibré **G 50%** (hydrates de carbone[Q], ≈50Kcal/Kg/j [Q]) **L 30%, P 20%**
  - Eviction OH et des sucres rapides (IG élevé) et privilégier les Ac.Gras polyinsat
  - 3 repas +/- collations à heure fixe sans saut de repas

➢ **Exercice physique** 30-45 min **marche/j** (diminue besoins en insuline[Q], collation avt effort [Q])

➢ **Arrêt du tabac** et **prévention des autres fdr cardioV**

- ***Education***
  - **Autocontrôle glycémique** avec tenue d'un **carnet** (avant chaque injection)
  - Recherche **acétone à la BU qd glycémie > 2.5 g/l** (bandelette Kétodiabur®)
  - Technique d'injection avec variation des sites d'injection
  - **Adaptation des doses** en cas de cétose, d'hypoglycémie, d'hyperglycémie
    - Modification par **2U**
    - Ds le sens de l'**hyperglycémie** : attendre **48h** pr confirmer ; ds le sens de l'**hypoglycémie** changer dès le **lendemain**
    - Glycémie capillaire teste tjs la dernière injection d'insuline (précédant la mesure)
  - **CAT en cas d'activité physique**
    - Si exercice ++ prévu (marche en montagne) [Q] : risque d'hypoglycémie pdt ou après effort[Q] => emporter sucre et biscuits, faire **insuline** le jour de l'exercice mais à **dose diminuée**, **augmenter** les **glucides** avant et après l'exercice + collation supplémentaire au cours de l'exercice [Q+]
  - **CAT en cas d'hypoglycémie** : Per os= 3 morceaux de sucre = 15 g de sucre[Q] ou 15 cl boissons sucrés : jus de fruit puis relais par sucre d'absorption lente : 40 g pain . Si inconscient : Glucagon 1 mg IM[Q]

- ***Soutien psy, association, carte de diabetique***

- ***Insulinothérapie*** *(ENFANT ET ADULTE)* ***en sous cutanée*** *(DELAI D'ACTION 20 MIN)*
  - **Insulinothérapie classique**
    - Flacon dosé à **100 UI/mL** et Cartouche pour stylo dosée à **100 UI/mL**
    - Pr commencer **schéma à 3 inj/j** avec Injection avant le repas : FOURCHETTE GLYCEMIQUE : **0.8 à 1.6 g/L**
      - 8h - 12h : **ACTRAPID 10U** soit 0.5 U/Kg/j
      - 12h -19h : **ACTRAPID 10U**
      - 19h - 8h : **INSULATARD 10U**
    - Progressive[t] adaptat° doses en fct° des glyc. capillaires : **besoin N de 0.7 à 0.9 U/Kg/j**; si bon équilibre passer à **2 inj/j**
      - 2 injections SC/j d'insuline semi-lente **ou** mélange rapide + semi-lente pr meilleure couverture
      - Répartition idéale : 1/3 rapide – 2/3 lente
    - Mode de conservation Insuline de réserve : ds le frigo à l'abri de la lumière
  - **Insulinothérapie optimisée :**
    - 1/3 dose en basal : 0.35U/Kg/j 2 inj/j 1.0.1 d'I.semilente ou lente
    - 2/3 dose en bolus : 3 inj/j 1.1.1 d'Ultra rapide
  - **Insulinothérapie <u>continue sous cutanée</u>** (pompe à insuline portable externe) : (I. endopancrine ordinaire®[Q]) indiquée en situation de grossesse, péri-chirurgical, DS instable -> délivre un débit de fond avec des bolus perprandiaux
  - **Insulinothérapie <u>continue en IV</u>** (Insuline ordinaire) ds tout contexte aigue : délai d'action **immédiat** et durée d'action : 4h, **effet max en 2 à 3 h** [Q], ½ **vie** plasmatique courte = **7 à 10 min** [Q]
  - **Pompe implantable** (indications limités, peu de centres)

- ***Ne pas oublier sur l'ordonnance***
  - Sur ordonnance 100%, qsp 1 mois à renouveler 3 fois, daté, signé .
  - Alcool modifié, coton (que si seringue)
  - BU (acétone), Appareil d'autocontrôle glycémique, Appareil autopiqueur, bandelette de lecture et lancettes adaptées adaptés à l'appareil.
  - Stylo jetable + aiguilles
  - Ou Stylo avec cartouches : aiguilles, stylo, cartouches
  - Ou seringues, flacon et aiguilles .
  - **Glucagon Novo® IM 1 mg**

- ***Les differentes insulines***

	Durée d'action	max	exemple
ULTRA RAPIDE	**3h**	30 min	*HUMALOG®*
RAPIDE	**6h**	2h	*ACTRAPID* [Q]*, UMULINE RAPIDE, ENDOPANCRINE 40* [Q] ®
SEMI-LENTE (NPH)	**12h 18h** [Q]	4h	*INSULATARD, UMULINE NPH, RAPITARD* [Q]*, MONOTARD* [Q] ®
ULTRALENTE (protamine-Zn)	**24h** [Q]	24h	*UMULINE ZINC, ULTRATARD etULTRALENTE (36H)*

- **NB :**
  - **Mélange insuline <u>rapide et ½ lente</u> possible ds la même stylo ou seringue[Q]: MIXTARD et Umuline PROFIL 10, 20, 30 : où le nombre correspond au % de rapide .**
  - **Insuline en stylo :**
    - Il n'y a pas d' insuline ultralente disponible ss cette forme
    - Intermédiaires : INSULATARD NOVOLET®, UMULINE NPH®
    - Mélangées : MIXTARD et PROFIL : 10, 20, 30

- ***Cause d'hyperG le matin***
  - **Effet Somoggi** : HypoG noct inapercue avec rebond hyperG décalé. Le patient augmente son insuline du soir => cercle vicieux . TTT : diminuer insuline du soir
  - **Phénomene de l'Aube** : Augmentation physiologique des besoins en insuline en fin de nuit par augmentation de la sécrétion des hormones hyperglycemiantes. Ttt : Décaler l'inj d'I retard au coucher
  - **Sous dosage en insuline intermédiaire** : augmenter Insuline du soir
  - **Absence de suivi des règles** hygiénodiététiques
  - **± lipodystophie**

- ***Medicaments diminuant efficacité insuline*** [Q]
  - Glucocorticoïdes, OP
  - Beta2 mimétique, Thiazidiques

Sources *: Medline , conf Hippo 2000, RDP 2000 , QCM Intest*

Diabète sucré de type 2 : DNID — Q 331

Obésité, Génétique, Diabètes secondaires, Insulinorésistance, Hypoglycémiants oraux

Epidémiologie

- 80 % **des diabètes, le + fréquent**[Q]**, très svt associée à une obésité dans 60-80 % des cas**
- Prévalence **: 2-2.5% en France, soit** 1.8 M de DNID
  - ↑avec âge, urbain, obésité, sédentarité, intolérant au glucose : 70% d'entre eux deviennent diabétique
- Pb majeur de SP **(180 M de DNID ds le monde)**

Etiologie

- **DS type II** *:* **Association d'une insulinorésistance et d'un défaut de l'insulinosécrétion**
  - Facteurs génétiques indiscutables[Q] (polygénique) => pas le système HLA [Q]
    - Concordance quasi absolue de son apparition chez les jumeaux monozygotes
    - Risque élevé (40 %) de devenir DNID si on a un apparenté atteint de DS II
  - Facteurs d'environnement
    - Obésité androïde (T/H > 1)
    - Sédentarité
    - Diabète gestationnel
    - Macrosomie fœtale > 4 Kg (fdr pr la mère)
    - RCIU = hypotrophe (fdr pr l'enfant)
    - +/- stress
- **Diabétes secondaires**
  - **Pathologie pancréatique**
    - PCC[Q], K du pancréas, hémochromatose, pancréatectomie partielle, mucoviscidose
  - **Pathologie endocrinienne**
    - Σ de Cushing[Q], Σ de Conn[Q] (par trble de la regulation glycemique par hypoK), acromégalie[Q], phéochromocytome[Q], hyperthyroidie[Q], glucagonome, somatostatinome, Sd OPK (HTA + diabète[Q] : Cushing, phéo, acromégalie)
  - **Médicaments diabétogènes**
    - Corticoïdes, œstrogéne de synthése, thiazidiques, furosémide, lithium, psychotropes, Dihydan®, H.thyr ; Danazol
  - **Maladies génétiques**
    - Sd de Turner / Klinefelter / Steinert, trisomie 21, mucoviscidose, ataxie de Friedreich
    - Sd **d'insulinoR extreme** svt associé à un <u>acanthosis nigricans bénin</u> avec présence <u>d'Ac antirécepteurs à l'insuline</u> (Maladie auto-immune)
    - **D. mitochondrial** (Diabète de transmission maternelle fqt : SP bilatérale, rétinite pigmentaire, signe neuro)
    - **Sd de MODY** : DNID du sujet jeune <25 ans, autosomique dominant, avec polymorphisme génétique (mutat° glucoKinase : type II)

Physiopathologie

- **Insulinorésistance**[Q] **:**
  - Siège **: cellules musculaires striées**[Q] **>>> tissu adipeux, foie, cœur**
  - Diminution du nb de ®, de l'affinité I-®, anomalies post récepteur **: ↓ de la capacité de réponse à l'insuline, anomalie de translocation des transporteurs GLUT-2 (ou 4 ?) qui permettent l'entrée du glucose ds la cellule.**
  - Au niveau du foie **: InsulinoR => augmentation de la production hépatique de glucose par néoglucoG**[Q]
  - Insulino-résistance surtt expliquée par des facteurs acquis **: obésité**[Q]**, sédentarité, " glucotoxicité " de l'hyperglycémie chronique.**
- **Anomalie de l'insulinosecretion**[Q]
  - ↑ Pro-insuline **par rapport à l'insuline**, Ø pulsatilité de la sécrétion**.**
  - Hyperinsulinisme **compensateur au début**[Q] **mais <u>diminution rapidement progressive du pic précoce de secretion d'insuline</u>**
  - **Progressivement :** Épuisement des cellules ß **=><u>disparition du pic précoce et état d'insulinopénie</u>**[Q]
  - => Evolution vers l'insulinorequerence.

Diagnostic

- **Clinique :**
  - Découverte fortuite **(75 %)** ou Σ cardinal (**très rare**), asthénie
  - Révélé par une complication dégénératives du DS, métaboliques aigues spécifiques **(hyperosmolaire > acidocétose)** ou non spécifiques **(mycoses, infections à répétition).**
  - **ATCD personnels gynéco-obstétricaux d'avortement, macrosomie, hydramnios**
  - **ATCD familiaux de DSII, médicaments diabétogènes (→diabéte secondaire)**
  - A l'examen **:**
    - ☑ **Obésité androide** (IMC > 30, t/h > 1 pr l'homme et > 0.85 pr la femme)
    - ☑ **Nécrobiose lipoïdique** = affection cutanée rare du diabetique au niveau des jambes à type de nappes ou bandes infiltrées recouvertes d'un épiderme atrophié ; le centre est jaunâtre et déprimé, les bords polycycliques st rouges violacés légèrement surélevés ou au contraire ulcérés selon la forme
    - ☑ **Complications** (cf QS)
- **Biologique :**

Symptomatologie + G "casual" **≥ 2 g/l** (11.1 mM) ou G à jeûn **≥ 1,26 g**/l (7 mM[Q]) ou G à 2h lors d'une HGPO **≥ 2 g/l**			
Tests répétés lors de journées distinctes à 2 reprises **G à jeûn est préférable** **HGPO** (à jeun[Q] depuis 12h, repos, alimentation N[Q] ds les jrs précédents, 75g[Q] per os → glycémie à 120 min)			
	GP à jeûn	**GP "casual"**	**HGPO 2h**
Diabète	**≥1,26 g/l**	**≥ 2 g/l + symptomatologie**	**≥ 2 g/l**
Troubles de l'homéostasie du Glucose	**1.1 ≤ G < 1,26**	**-**	**1,4 ≤ G < 2**
Normal	< **1,1 g/l** = 6,1 mMol/L		< **1,4 g/l** = 7.77 mMol/L

- **Non recommandé de doser l'Hb glyquée ni de réaliser une HGPO pour poser le diagnostic de DS**
- **Arguments en faveur du DS II sont des arguments cliniques de probabilité :**
  - Age > à 40 ans
  - IMC > à 27 (kg/m^2) + Hyperglycémie à jeun controlée sur sang veineux
  - Ø de cétonurie (ou faible)
  - ATCD familiaux de DSII

Complications (cf QS) et Surveillance

Education du patient

- Info sur la maladie,ses complicat° et son ttt (autogestion de la maladie et du traitement)
- Evaluat° des acquis en matière d'éducation, de comportements, d'observance du traitement hygiéno-diététique

Suivi glycémique :(cf tableau)

- Bon contrôle glycémique retarde/prévient complications micro et macroangiopathiques
- **Objectif optimal d' HbA1c < ou = à 6,5 %**
  - **Si 6.6% < HbA1c < 8% sur 2 contrôles successifs** : Modification du ttt en fonction de l'appréciation par le clinicien du rapport avantages/inconvénients.
  - **Si HbA1c > 8 % sur 2 contrôles successifs** : Modification du ttt
  - Si diabète du sujet âgé, un objectif de HbA1c compris entre 6,5 et 8,5 % peut servir de référence mais il est essentiel d'individualiser cet objectif en fonction du contexte médical et social
- **L'autosurveillance glycémique non recommandée**[Q] pour le suivi du DSII traité par régime et/ou ADO sf situations particulières de facon temporaire (education, établir poso ADO sans risque, mie intercurrente, ttt diabetoG.
- Glycémie au labo non indispensable pour suivi du DS type 2 , les mesures de la glycosurie et de la fructosamine ne sont pas recommandées pour le suivi du diabétique de type 2 (accord professionnel).

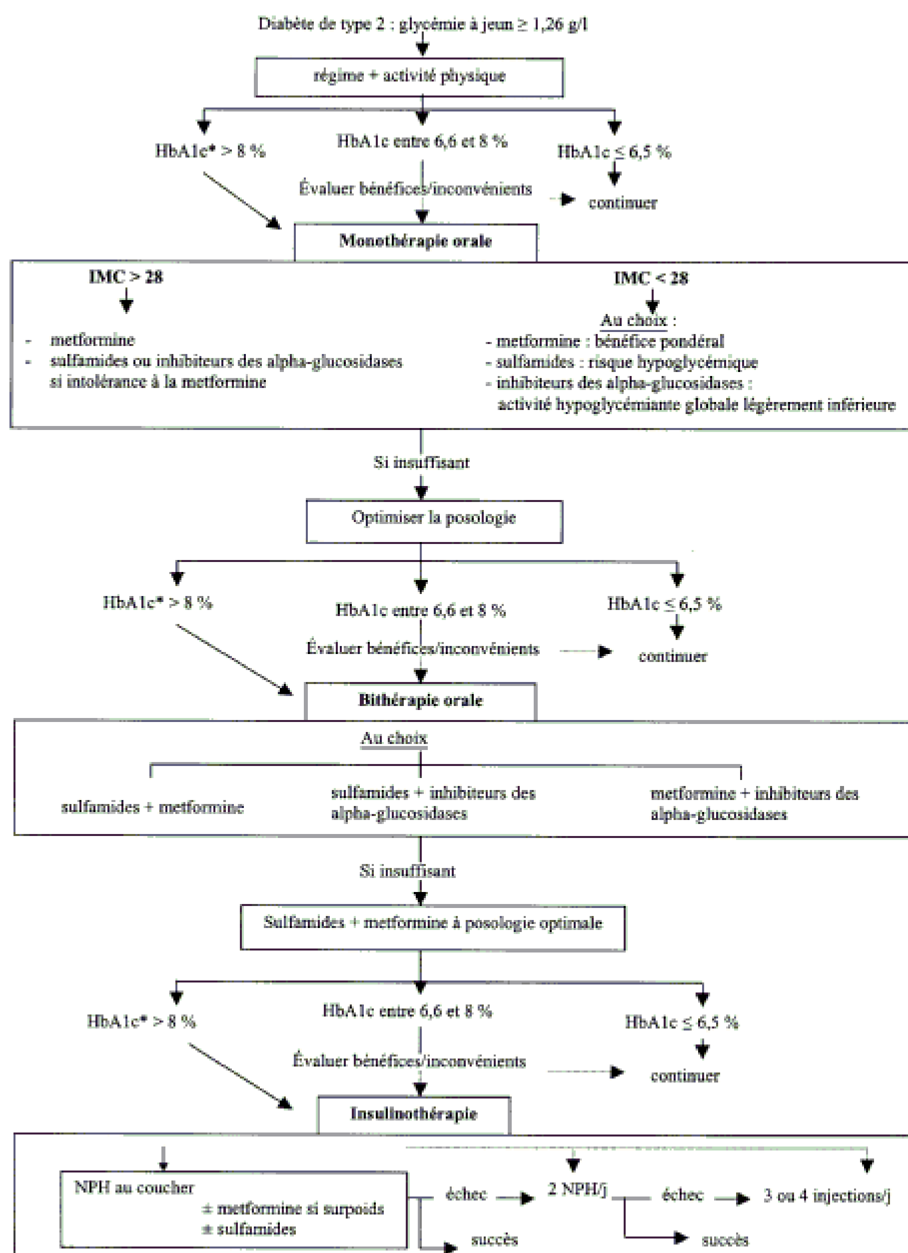
RYTHME DES CONSULTATIONS	
Tous les 3-4 mois	**Une fois par an**
Interrogatoire	
☐ **Éducation** (autonomie, règles hygiéno-diététiques...) ☐ **Observance du traitement** ☐ **Autosurveillance glycémique** (si prescrite) ☐ **Problèmes psychosociaux**	☐ **Éducation** (autonomie, règles hygiéno-diététiques...) ☐ **Observance du traitement** ☐ **Autosurveillance glycémique (si prescrite)** ☐ **Problèmes psychosociaux** ☐ **Tabagisme, evaluation des autres FDR CV** ☐ Évaluation complémentaire de la prise en charge de sa maladie par le patient **Symptômes de complications cardiovasculaires ou neurologiques** (paresthésies et/ou de douleurs) **signes evocateurs d'hypoTA orthostatique, troubles digestifs, anomalies de la vidange vésicale, impuissance...** Pour les femmes en âge de procréer : contraception ou désir d'enfant?
Examen clinique	
☐ **Poids +++**[Q] ☐ **Tension artérielle** ☐ **Examen des pieds**	<u>Examen clinique complet</u> et en particulier : ☐ ***Examen des pieds*** : état cutané (cal) neuropathie sensitive (monofilament Nylon ± diapason) ☐ ***Réflexes ostéotendineux*** ☐ ***Palpation des pouls(***pédieux et tibial postérieur) : si anomalie echodoppler des Artères. ☐ ***Recherche de souffles abdominaux, fémoraux, et carotidiens*** ☐ ***Recherche d'une hypotension orthostatique*** ☐ ***Examen de la bouche, de la sphère ORL, de la peau, organe gynéco urinaire (infection)***
Examens paracliniques	
☐ **HbA1c** ds le meme labo avec standardisation certifié sur norme international (d° variat° < 5%) <u>**A visée étiologique lors de la 1ière visite**</u> (exceptionnel) Fer sérique, amylase/lipase, ASP, Echo pancréatique, dosages hormonaux, enquete familiale	☐ ***Examen par un ophtalmo*** (AV, PIO, cristallin, FO) AngioG réalisé que si anomalie au FO ☐ ***ECG de repos*** (ECG d'effort, scintigraphie myocardique si anomalie ECG repos ou signes typiques ou atypiques d'angor) ☐ ***Bilan lipidique à jeun : LDL, HDL, triglycérides et cholestérol total (si TG < 4.5g/l)*** ☐ ***Créatininémie et calcul de la clairance par la formule de Cockcroft*** ☐ ***Protéinurie et hématurie, recherche d'infection par BU*** ☐ ***Si pas de protéinurie, recherche de micro albuminurie :*** marqueur de gravité générale (notamment du risque cardiovasculaire) de la maladie et valeur predictive d' une protéinurie et non d'une IRC

Traitement

- **Régles hygiénodiététiques en 1iere intention** [Q]**:**
  - **Régime** : 3 repas mixtes équilibrés, éviter tout grignotage, alcool et sucres rapides proscrits (sf fruit), privilégier les lipides mono ou polyinsaturés, riche en fibre, privilégier féculent. Etablir une enquête alimentaire[Q]
    - ***<u>Si obèse</u>*** : régime hypocalorique[Q] : ↓ ration calorique de 30 % (au min 1200 kcal/j) avec **50%** G, **30 %** L, **20%** P
    - ***<u>Si pds normal</u>*** : régime normocalorique selon sexe, poids de l'individu avec **50%** G**, 35 %** L, **15** % P
  - **Exercice physique** (30-60 min 2 à 3 fois/semaine)
  - **Contrôle des fdr cardiovasculaires** (arrêt du Tabac, equilibration TA ++++, ttt hypocholestérolémiant selon objectif vu cf Q 336)

- **ADO théoriquement si échec diététique après 3 mois de régime (2 HbA1c > 6.5 %)**
  - Biguanides (Metformine : Glucophage® ou Stagid® 3 cp/j le seul)
    - Action par ↓ insulinorésistance périphérique chez l'obèse en ↑ utilisation périphérique du G[Q], en potentialisant l'action tissulaire de l'insuline[Q], en inhibant la néoglucogénèse[Q], en inhibant l'absorption intestinale du glucose[Q].
    - **ES** : **Acidose lactique**[Q] si non respect des CI (cf QS dt la grossesse), pas d'hypoG[Q], effet digestif (diarrhée, dl abdo, N, Vomissement), à lg terme malabsorption de B 12
    - **CI :** Hypersensibilité au P°, Ins Rénale[Q] même modéré organiq/fonctionnelle, toute patho aigue avec risque d'IRF, produit de contraste[Q], tout risque d'hypoxie tissulaire[Q] (ins respi[Q], ins cardiaque[Q]), ins hépatocellulaire[Q], intox OH aigue**,** DID, grossesse[Q] et allaitement, +/- sujet > 80 ans [Q++]
    - **En 1ière intention chez patient obèse après essai du régime**[Q]
  - Sulfamides hypoglycémiants = **Arylsulfonylurées**[Q]
    - **Daonil®** (Glibenclamide) 1 cp 3/j ; **Diamicron®** (Gliclazide) ou **Amarel®** (glimepiride) en monoprise. NB en QCM un inconnu le **Glutril** ®[Q] Glibornuride
    - Action par stimulation d'insulinosécrétion [Q] et augmentation des récepteurs insuline
    - **ES** : **Hypoglycémie +++** svt graves, prolongés (cf qs) + particulièrement favorisée par interaction médicamenteuse potentialisant les sulfamides : ***Daktarin® Miconazole, AINS***[Q] ***(surtt phenylbutazone), Coumarine***[Q]***, fénofibrate***[Q]***, IMAO, IEC, sulf antibacterien, FQ, Chloramphénicol***
    - **En 1ière intention si poids N ou surpoids modéré** (IMC < 28), augmentation progressive de la poso
    - **CI** : Grossesse[Q], Ins. rénale sévère, IHC grave, porphyrie, allergie aux sulfamides, association au miconazole cp, DID
  - Inhibiteurs des α glucosidases **: Acarbose Glucor® cp 50 100 mg 3 cp max j Miglitol ou Diastabol®**
    - Inhibe enzymes niveau intestinal qui dégradent sucres complexes en sucres simples et retardent ainsi l'absorption intestinale
    - **Pas d' hypoglycémie**
    - **Trbles digestifs parfois +++** Flatulences, diarrhées, dl => **surveillance ASAT ALAT**
    - En monoθ ou en association
    - **CI** allergie, ulcére gastroduodénal, syndrome occlusif, insuffisance rénale, enfant, grossesse
  - Glinides **: Repaglinide (Novonorm®)**
    - **Agent insulinosecreteur non sulfamide** (AMM en 2000) qui favorise la sécrétion d'insuline au moment du pic d'hyperG post prandiale si prise préprandiale (entre 0 et 30 min avt le repas). Du fait de sa T½ courte, il reduit fortement le risque d'hypoG (qui n'est tt de même pas nul) et ameliore l'ensemble de l'équilibre glycémique.
    - **Il peut etre prescrit seul, associé au Biguanide en cas d'échec. Peut etre prescrit en relais avec un autre ADO sans délai particulier.**
- **Traitement en cas d'échec**
  - Associer 2 classes[Q] **: poso max ADO=** Metformine 3/j + Glibenclamide 3/j
  - Insulinothérapie en cas de **:**
    - Echec régime + traitement oral maximal
    - CI au traitement oral
    - Complication viscérale nécessitant un équilibre strict
    - Sujet âgé transitoirement en périopératoire ou pathologie aiguë
    - Grossesse (rare chez DNID)

- **Respect des RMO**
  - Il n'y a pas lieu de commencer un ttt médicamenteux en l'absence de critères de diagnostic suffisants **(glycémie > 1,26 g/l à 2 reprises ou glycémie à jeun comprise entre 1 g/l et 1,26g/l et glycémie 2 heures après charge orale de 75 g de glucose > ou = 2 g/l).**
  - Il n'y a pas lieu de prescrire un biguanide ou un sulfamide hypoglycémiant :
    - ☑ sans avoir vérifié la fonction rénale au préalable
    - ☑ sans surveillance de la créatinémie.
  - Il n'y a pas lieu de prescrire un biguanide en cas de :
    - ☑ insuffisance rénale,
    - ☑ insuffisance cardiaque, respiratoire ou hépatique,
    - ☑ infarctus du myocarde récent,
    - ☑ risque d'ischémie tissulaire aiguë



Reference : ADA 97, ANAES 2000 et 1999, RDP, Medline et Conf hippocrate, QCM Intest 2000, 3 dossiers non fait ds annales

Complications chroniques du diabète Q 331 b

Macro et microangiopathie (macro surtt DS II car autre fdr), possible mode de découverte, équilibre glycémique et TA optimal.

Microangiopathie diabétique : DS type I et II[Q]

- ***Physiopathologie***
  - **Hyperglycemie chronique** => Alteration pariétale (augmentation épaisseur Mb basale, augmentat° de la perméabilité et fragilité capillaire) + Modif Rhéologique (augmentation de l'adhésion/aggrégation plaquettaire et de la viscosité sg)
  - **Lésions prédominants au niveau des petits vaisseaux**
  - **Facteurs génétiques** prédisposant ou protecteur
  - **Role de l'ancienneté du diabète**
  - **Equilibre glycémique** => diminue l'incidence et ralentit la survenue des complications rétiniennes et rénales

- ***Retinopathie diabetique*** *(CF Q 219)*

- ***Nephropathie diabetique*** [Q++]
  - **Fdr de risque de glomérulopathie diabétique**
    Mv équilibre glycémique, hérédité de néphropathie diabétique, sexe masculin, association d'une HTA
  - **Epidémiologie**
    Prévalence microalbuminurie et protéinurie après 20 ans d'évolution = **30 %** des diabétiques mais représente la 1ière cause d'IRC avec dialyse/transplantation
    - **DC par IRC terminale : 30 % chez les DID et 3 % chez les DNID**
    - **5 à 10 % des dialysés sont diabétiques (50 % DID et 50 % DNID)**

    MicroAlbuminurie[Q] : facteur prédictif de protéinurie et de coronaropathie (mais pas d'IRC : à priori ?)
  - **5 stades de la néphropathie diabétique**

Stades	I **Néphropathie fctnelle** hypertrophie et hyperfonctionnement rénal	II **Néphropathie latente** Lésions rénales histo. sans traduction clinique	III **Néphropathie insipiens** ou débutante	IV **Néphropathie clinique**	V **IRC terminale**
Délai	Rapide (découverte du diabète)	> 2 ans	> 10 ans	> 15 ans	> 20-30 ans
Anapath	↑ taille des reins ↑ du DFG secondaire à l'hypervolémie sur l'hyperosmolalité	Augmentation de l'épaisseur de MBG et du mésangium	Entre stade II et IV	Dépôts mésengiaux nodulaires ou diffus Hyalinose arteriolaire	Obstruction glomérulaire
DFG	↑ 20 à 40 %	↑ 20 à 30 %	↑ 20 à 30 %	↓ de 1 ml/min/mois	< 10 ml/mn
MicroAlb et protéinurie	µalb possible lors d'un déséquilibre glycémique aigu ou à l'effort		µalb[Q] permanente entre 30-300 mg/24h	Protéinurie > 0,3 g/24h	Parfois protéinurie ?
TA	Normale	Normale	Normale HTA limite HTA d'effort	HTA Fct° rénale N ou altérée	HTA volodépendante
Réversibilité par équilibre glycémique	Oui	Oui	Stabilisation ?	Non	Non
Effet favorable ttt antiHTA	?	?	Oui	Oui	

La **microalbuminurie** doit être mesuré à **2 reprises** en **absence d'infection** urinaire et **en dehors d'un déséquilibre** glycémique aigu
1er signe de glomérulopathie diabétique = microalbuminurie[Q]
µAlbuminurie non spécifique du DS
Une RD associée est un bon argument pr affirmer de son origine diabétique = PBR n'est pas alors réalisée.

  - **Traitement** :
    Néphropathie débutante : Equilibre tensionnel (**130/85**) et glycémique (**6.5%**) ; Arrêt du tabac, éviter les medoc néphrotoxiques et infections urinaires, ttt par **IEC** (ralentit l'évolution) + régime[Q] hypoprotidique (0.8 g/kg/j)
    Néphropathie clinique : Equi. tensionnel ++ >> glycémique : **IEC Captopril** DS1 le seul à avoir AMM + régime[Q] hypoprotidique (0.8 g/kg/j)
  - **La nécrose papillaire témoigne d'une atteinte interstitielle très sévère**[Q] (!! AINS)

- ***Neuropathie diabétique***[Q+++]
  - **Fdr de risque de la neuropathie diabétique**
    Ancienneté du diabète, **mauvais contrôle** glycémique, et facteurs **génétiques**.
  - **Mécanismes physiopathologiques** *:*
    1 l'hyperglycémie chronique entraîne une **accumulation de sorbitol dans la paroi des axones** et une **diminution** du taux de **myositol neuronal** (source d'énergie du nerf)
    2 **Ischémie nerveuse liée à la microangiopathie**
  - **Signes fonctionnels** chez 90 % DS avec retard sur les enregistrements électrophysiologiques (seulement 25 % st +)
  - **Intérêt d'un examen clinique complet et rigoureux annuel** => dépistage pr éviter accident grave secondaire à diminution de la sensibilité (**mal perforant, brulure**)
  - Atteinte **fibre sensitive** (profonde, pallasthésie, épicritique, thermique) **> motrice**
    Polyneuropathie[Q] **80-85 %** des neuropathies diabétiques
    - Atteinte distale symétrique et ascendante avec abolition précoce des ROT achiléens, paresthésie et dysesthésie fqte, anesthesie douleureuse, atteinte pallesthésie, atteinte motrice tardif et discret, tbles trophiques fqt. EMG inutile. NeuroP peut etre pseudo-tabétique[Q]

    Mononeuropathie multiple[Q] **10-15 %**
    - Brutale, asymétrique, moins fqte, motrice et douloureuse[Q]
    - Surtt MI (meralgie paresthesique, cruralgie[Q], SPE), Paire cranienne[Q] (VI, III extr., IV, VII), puis MS (douleur intercostale, névralgie du nerf médian ou du cubital, sd du canal carpien)

    Neuropathie motrice proximale :
    - Atteinte symétrique, motrice avec amyotrophie proximale pseudomyopathique

    Neuropathie végétative[Q]
    - **Tachycardie** de repos et **HypoTA ortho**[Q], VasoD cut, Perte adaptation de la Fc lors de l' hypoTA ortho et Valsalva
    - **Ischémie myocardique « silencieuse »** et hypoglycémie « silencieuse »
    - **Diarrhée**[Q] motrice, **gastroparésie**[Q], achlorhydrie, RGO, atonie colique
    - **Vessie** neurogène, **impuissance** progressive[Q] (testo pas forcément basse[Q], érections nocturnes en faveur de origine psychogène[Q] mis en évidence par test du timbre poste !), **éjaculation rétrograde**[Q]
    - Tble sudation : **anhydrose** et **hyperhydrose**
  - **Si on réalise une PL :** Hyperprotéinorachie[Q], Hyperalbuminorachie[Q] (< 1 g/L) = dissociat° albumino-cytologique
  - **Si on réalise un EMG** : Diminution VCN[Q]
  - **Ttt : Aucun n'est spécifique**
    NP (équi glycemique, vit B1B6 ?, Ttt antalgique : carbamazepine, amitriptyline, Neurontin®, insulinoT optimisé si très dl, atteinte PC)
    NV (ttt sympto : DHE, contention, 9α fludrocortisone, reeducation mictionelle et α bloquant, repas fragmenté, primpéran ou motilium)

- ***Tbles neurotrophiques du pied***
  - **Facteurs étiologiques multiples** :
    Peau sèche, hyperkeratose et fissures
    Immunodépression
    Neuropathie périphérique : baisse sensibilité à la douleur
    Tble de la statique
    Mauvaise hygiene
  - **Mal perforant plantaire** : Ulcération chronique, indolore[Q], en regard des pts d'appui qui peuvent etre modifiés pouvant se compliquer par une cellulite et une ostéoarthrite.
  - **Ttt MPP** :
    Eviction de l'appui
    Insulinothérapie optimisée
    Désinfection et soins locaux + **SAT/VAT** ± ATB IV
    ± mise à plat chirurgicale ± amputation.
  - **Role majeur de la prévention** (soins locaux, éducation : hygiène, chaussure adaptés, pédicures, semelles …)
  - **Ostéoarthropathie diabétique** ***(Charcot)*** :
    Affaissement de la voûte
    Coup de pied élargi traduisant la rupture de l'articulation médiotarsienne
    Ostéonécrose et ostéolyse
    MPP

Macroangiopathie diabétique

- ***Généralité :***
  - **1ière cause de décès chez le DS**, risque plus +++ chez DS II surtt si autre fdr associé et chez tout DS ayant une atteinte rénale.
  - **Athérosclérose** est + précoce[Q], + diffuse[Q], + distale[Q], + fqte, + grave[Q] chez le DS.
  - Importance des autres FDR associés.
- ***Coronaropathie[Q] : RR = 3***
  - IDM silencieux, **ECG de repos annuel**, Epreuve d'effort ou scintigraphie Thallium moindre doute
  - Si ces examens sont pathologiques, une coronarographie est nécessaire (**attention à la fonction rénale** !).
  - Survie inferieure à celle d' un non diabetique ayant eu une nécrose comparable car les complications sont + importantes et + fréquente avec risque d'acidocétose
  - Ttt **aspirine + β bloquant cardioselectif + statine** (LDL < 1g/l) + **IEC** + **CI des Biguanides**
- ***AOMI : RR = 40***
  - Médiacalcose[Q], lésion distale, précoce parfois silencieuse
  - Geste de revascu svt difficile (lésion diffuse et distale) => amputation fqte
- ***AVC : RR = 3***
  - Athérosclérose des Vx du cou
  - Contrôle TA +++
- ***HTA : 30% des DS***
  - DS type 2 : HTA essentielle préexistante ou concomittente
  - DS type **1** : HTA **secondaire à la glomérulopathie**
  - Rôle +++ de son contrôle par **IEC** +++ (cf) + bilan d'HTA (FO, ETT,..)

Autres complications chroniques :

- **Dermato :**
  - **Prurit sine materia (déséquilibre glycémique)**
  - **Nécrobiose lipoïdique : Affection rare du diabétique caractérisé par des bandes infiltrées au niveau des jambes dt le centre est jaunâtre, déprimé et les bords polycycliques sont rouges violacées légèrement surélevés. La lésion est recouverte par un épiderme atrophique.**
  - **Mycoses cut/genit**
  - **Acanthosis négricans (Autres étio : paranéoplasique de certains cancers dt l'estomac)**
- **Infection (B,V)**
- **Maladie du Dupuytren[Q]**
- **Périarthrite ScapuloHumérale**
- **Cataracte bilatérale sous capsulaire[Q]**
- **Ostéonécrose de la tête fémorale[Q]**

Cplications métaboliques aigues du DS Q332

*Urgences vitales (AcidoC ≈ **Abdo** ; Hyperosmol ≈ **Neuro**, Ac.lactiq ≈ **Myalgie, collapsus**), Education diabétique, Prévention, Maladie intercurrente, Réhydratation*

Acidocétose

- ***Incidence***
  - **5 cas pr 1000** diabétiques dt **20%** st révélatrices d'un DID[D], possible[Q] chez un DNID[QD] mais + rare.

- ***Etiologies***
  - **Carence insulinique** absolue ou relative svt sur <u>diabète méconnu</u> (type 1 >> 2)
  - **Facteur favorisant** :
    - **Infection** (grippe[Q++D]), **Traumatisme**, **vomissements**[Q+] Maladie intercurrente (IDM), **Grossesse** !
    - Inadaptation thérapeutique (**corticothérapie**, **β+**, **arrêt** intempestif de l'**insulinothérapie**[Q] : **adolescence**)

- ***Physiopathologie***
  - **Hyperglycémie**

    Mécanismes
    - L'insulinopénie empêche l'utilisation du glucose par le muscle et le tissu adipeux
    - Production hépatique de glucose (néoglucogénèse) liée à concentration élevée des hormones de contre régulation (glucagon, catécholamines, cortisol, GH) et élévation des produits du catabolisme : acides gras et acides aminés

    Conséquences : Polyurie osmotique liée à la glucosurie -> déshydratation

  - **Cétogénèse excessive**

    Mécanismes
    - Production hépatique excessive de **corps cétoniques** à partir d'acides gras libres (fournis par l'accroissement de la **lipolyse** sous l'effet couplé **insulinopénie et hyperglucagonémie**).
    - Ac.gras libres => acétyl-CoA ++++ => corps cétoniques : **Ac acétylacétique, Ac β-hydroxy-butyrique, acétone**
    - Sous utilisation relative des corps cétoniques

    Conséquence : **acidose métabolique à TA élevé**[Q] et participent aussi à la charge osmotique urinaire, donc à la **polyurie** et à la perte de sodium et de potassium.

  - **Acidose métabolique**

    Mécanismes : Lorsque la DHEC aboutit à une **IRF**, les corps cétoniques s'accumulent et provoquent une brusque **aggravation de l'acidose**. Elle est compensée au début par une polypnée (dyspnée de **Kussmaul**) puis décompensée.

    Conséquences : Elle baisse la contractilité du myocarde. Si pH < 6,9, le **risque de choc cardiogénique** est très grand.

  - **Troubles hydroélectrolytiques**

    Pertes hydriques : DHEC surtt Elles sont provoquées par la polyurie osmotique, la polypnée et les vomissements.

    Perte en sodium : le bilan sodé est toujours négatif[Q].
    - La perte est massive. La natrémie peut être basse (fausse hypoNa), augmentée si perte d'eau > perte de sel (rare), normale par association des 2 mécanismes. Rôle de l'hyperaldostéronisme secondaire.

    Perte en potassium : le **bilan potassique est toujours négatif**[Q].
    - La kaliémie peut être abaissée (exceptionnel), normale ou augmentée car la carence en insuline et l'acidose empêchent le potassium de rentrer dans les cellules. Ainsi, même en cas d'hyperkaliémie, il existe une hypokalicytie importante. Attention à la kaliémie au cours du traitement car l'insuline peut provoquer une hypokaliémie.

- ***Diagnostic***
  - **Clinique**

    Cétose isolée
    - <u>Carence en insuline</u>: asthénie, PUPD, amaigrissement
    - <u>Cétose</u> : nausée, dl abdo, anorexie, crampes, tble visuel

    Acidocétose
    - Polypnée[Q] ample[Q], bruyante, rapide sans ou avec pause (inspiration profonde – courte pause en inspi forcée – expiration brève et gémissante – pause en expi : cycle à 4 temps de la dyspnée de Küssmaul)
    - Obnubilation +++, rarement <u>coma calme</u>[Q] <u>hypotonique areflexique</u>[Q] <u>sans signe de localisation</u> (10%), conscience conservée est possible. Installation progressive.
    - Déshydratation (DHEC[Q] ± DIC[Q]) +++
    - Haleine typique : « pomme de reinette »
    - Pseudo Urgence abdo[Q] : Vomissement[Q] +++, Dl abdo[Q], Abdomen pseudo-chirurgical[Q]
    - Hypothermie[Q] possible même en cas d'infection , parfois fièvre

- **Biologie**

Glycosurie ++ Cétonurie +++ (BU : Ketodiabur®), **Hyperglycémie capillaire**
Hyperglycémie veineuse +++ (3-7 g/l) : Moins importante que ds un coma hyperosmolaire
pH < 7,20[Q] ; Bicarbonates < 23 mmol/L[Q] ; PaCO2 < 38 mmHg
Autres :
- Réserve alcaline effondrée < 10mmol/l et Trou anionique augmentée[Q] TA = (Na^+) – ($HCO3^-$ + Cl^-) (Nl 8 ~ 16)
- Pseudo fausse hypoNa[Q] à corriger le + svt (hyponatrémie non hypoosmolaire)
- PseudoN ou HyperK+[Q] à corriger avec pH, IRF
- Hémoconcentration[Q] (hte, protide), HLPN
- HyperTG (déficit en lipoprotéine lipase)

Bilan complémentaire :
- HAA, ECBU, Prélèvement Bact si fièvre
- Hemostase, Groupage
- **β HCG et Enz cardiaque** (Myoglobine, CKmb, Troponine Ic, TGO, LDH)
- **Amylase, lipase**
- Rx Thorax , **ECG** (hypoK, IDM)

Traitement avec la poso medicamenteuse

- **Urgence thérapeutique risque vital hospitalisation en réanimation**

Equilibration hydroélectrolytique
- **Remplissage si besoin** : Plasmion 500 cm3 en 20 min en cas de choc
- **Réhydratation**
  - 1l-1h ;1l-2h; 1l-3h ; 1l ttes les 4h de serum phy jusqu'à **2.5g/l**, puis du G5 isotonique salé (NaCl 4g/l)
  - **Déficit en eau pure**= 0.6x Pds x [1- (140 / Na+corrigée)] + **besoin de base** : 2l/j
  - 50% en 8h ; le reste en 16 h (Prudence si DIC associée : + lent)

Insulinothérapie
- **Bolus IV** de **10 U**
- puis **IVSE 0.15 UI /Kg/h** (~ 10 UI/h) jusqu'à correction de la cétose puis poursuivi à **demidose**
- Relais en ss cut à la 48ième H

KCl[Q] à la SE 1-2g/h à la 4ième h (iono. ECG) si HyperK+ au début, sinon KCl dès 1ière h (Insuline[Q] démasque[Q] svt l'hypoK+[Q])
Alcanisation non systématique (si pH < 7)
Ttt cause déclenchant (ATB large spectre,…),
Soin non spécifique du coma
Surveillance : pouls,TA,T°c, Fr, Cs **15 min** / diurèse, scope, aspiration digestive, glycémie capillaire, cétonurie **horaire**/ iono, urée, créat, glycémie plasmatique **4 h**

- **Prévention**

Éducation
- **Glycémie cap quotidienne** => BU si glycémie > 2,5g/l
- **Si cétonurie sans glycosurie** : augmenter apport glucidique
- **si cetonurie + glycosurie** : Augmenter dose d'insuline par insuline rapide SC 6U ttes les 4 h tant que cétonurie persiste
- **Consulter si persiste > 12h ou tble digestif**

Pronostic = *1-5 % DECES*

Complications

- **Liées à l'acidocétose**
  - collapsus, insuffisance rénale, thrombose vasculaire
  - ulcère de stress
  - pancréatite aiguë, rhabdomyolyse
  - mucormycose
  - en cas de grossesse : mort fœtale, avortement, prématurité

- **Iatrogènes**
  - Hypoglycémie
  - Hypokaliémie
  - Surcharge hydrosodée avec risque d'œdème cérébral
  - SDRA
  - complications inhérentes à toute réanimation (escarres, thromboses, infections...)

Hyperosmolarité

- ***Incidence***
  - 0.5 cas pr 1000 diabetique par an dt 95 % de DNID[Q+]

- ***Etiologies***
  - Terrain : Sujet âgé **DNID** méconnu (50%) avec IRC ne percevant pas la soif ou ne pouvant pas l'assouvir *+*
  - Facteurs déclenchants : **DESHYDRATATION**[Q] (diarrhée[Q], vomissements[Q]) **INFECTION**, **AVC**, **TTT HYPERG** (thiazidique[Q], corticoide[Q])

- ***Physiopathologie***
  - L'hyperglycémie initiale est responsable d'une polyurie osmotique, insuffisamment compensée par les apports hydriques (sujet agé), d'où hypovolémie et donc insuffisance rénale fonctionnelle (qui entretient l 'hyperglycémie).
  - Apparition dc d'un état d'Hyperosmolalité[Q] (DIC[Q])
  - Carence en insuline **insuffisante pr entrainer une cétogénèse**[Q] impte (due à hyperG / catechol secondaire à hypoV). Depletion potassique cste .
  - Parfois acidose métabolique à TA augmenté[Q] par augmentation de la rétention en phosphate et sulfate (IRF) et production de lactates .

- ***Diagnostic***
  - **Clinique**

Déshydratation globale[Q] **avec DIC prédominante**[Q] **d'installation progressive**[Q]

Déshydratation extracellulaire → *PERTE PREPONDERANTE EN NA*	*Déshydratation intracellulaire* → *PERTE PREPONDERANTE EN EAU*
PERTE DE POIDS +++[Q]	
SECTEUR PLASMATIQUE[Q] ➲ Hémodynamique périphérique : TRC >3sec[D] ,marbrures, extémités froides ➲ Hémodynamique centrale : hypoTA[Q], oligurie, tachyC, pouls filant ***SECTEUR INTERSTITIEL*** ➲ pli cutané persistant[Q] , sécheresse de la peau ➲ yeux creux excavés[Q] hypotonique ***S D'HEMOCONCENTRATION BIO** (PROTIDE, HT)* ***INSUFFISANCE RENALE FONCTIONNELLE***	***SOIF***[Q] ***MUQUEUSE SECHE***[Q] ***FIEVRE***[Q] **SANS STIGMATE INFECTIEUX** ***TBLE DE LA CS :*** *SOMNOLENCE, OBNUBILATION, CONVULSION*[Q], *THROMBOSE VEINEUSE CENTRALE* **Retentissement rénal** : thrombose veineuse rénale ; Nécrose corticale ou papillaire ***HYPERNATREMIE ET HYPEROSMOLARITE***

Présentation surtt Neuro : PseudoUrgence Neuro
- Convulsions généralisées ou localisées fqtes ± signes de localisation
- Tble cs : obnubilation au coma profond parfois agité.

PAS DE DYSPNEE DE KUSSMAULL , NI D' HALEINE ACETONIQUE

  - **Biologie**
    - Glycosurie + + +[Q] ; Cétonurie = 0[Q] , Cétonémie faible
    - Hyperglycémie capillaire/veineuse majeure > 6g/l [Q]soit 34 mmol/L environ (jusqu'à plus de 20g/l : 110 mmol/l)
    - PH > 7.30[Q] et bicar > 20
    - Hyperosmolarité > 350 mOsm/L[Q] : 2 (Na non corr + K) + glycémie +/- urée
    - Natrémie corrigée : Na corr = Na + (glycémie/3) .
    - K+ svt N ou augmentée masquant un déficit potassique qui se révélera en cours de ttt
    - IRF[Q] (urée/créat > 100, natriurèse basse)
    - Hémoconcentration[Q], possible hyperleucocytose en dehors de toute infection
    - Même bilan complementaire. ECG +++

- ***Principes du traitement*** *(HP)*
  - Réhydratation progressive (isoT[Q]) NaCI 9 ‰ pr 3 premiers litres puis G 2.5% + KCl après résultat du iono
  - Insulinothérapie[Q] – massive sans bolus en IVSE : 0,01 à 0,15 UI/kg/h
  - Ttt infection associée ou autre f. déclenchant, mesure de Rea
  - Ttt preventif (prévention des escarres, prévention des complications thromboemboliques, asepsie rigoureuse)

- ***Pronostic***
  - Grave[Q] : **20 %** mortalité (lié au terrain surtt, oedeme cerebral par HIC , collapsus, réa)

Acidose lactique

- ***Incidence***
  - Encore plus rare que le coma hyperosmolaire
- ***Etiologies***
  - Sujet âgé DNID traité par biguanide (Metformine = Glucophage®) +
  - Etat de choc, insuffisances rénale, hépatique, respiratoire ou cardiaque favorisant augmentat° lactates
- ***Physiopathologie***
  - Lors d'une anoxie tissulaire, déviation du catabolisme du glucose vers la voie anaérobie cad la voie des lactates. Les lactates sont en situation normale réutilisés par la néoglucogénèse.
  - Ainsi toute diminution de la néoglucogénèse est un facteur d'accumulation des lactates .
    - Situation d'hypoxie cellulaire : Ins cardiaque, ins respiratoire, état de choc
    - Inhibition de la néoglucogénèse hépatique : Biguanide, Ins hépatocellulaire
  - Sgvt nécessité des 2 facteurs pour avoir une acidose lactique
- ***Diagnostic clinique***
  - **Prodromes :**
    - Asthénie, crampes douloureuses des mb, myalgie, dl abdo-thoracique, nausée, vomissement, diarrhée
  - **Polypnée** sans haleine acétonique, **oligo-anurie** (IRA), **instabilité tensionnelle et collapsus précoce**
  - **Tble de la cs** très variable et svt tardif
- ***Diagnostic biologique***
  - Glycosurie modérée - cétonurie = O
  - Glycémie peu élevée (2.5-3.5 g/l) possible hypoG, cétose svt Ø
  - GDS : pH < 7 , Bicar < 10 mmol/l
  - Lactatémie > 7 mM/l (N=1)
  - Hyperkaliémie
  - TA élevé (lactate +++, phoshate et sulfate)
  - Insuffisance rénale franche
  - Deshydratation non obligatoire .
  - Meme bilan complementaire . ECG +++ (IDM)
- ***Principes du traitement (HP)***
  - Reanimation generale
  - EER par hémodialyse pour une alcalinisation puissante sans surcharge volémique et élimination des lactates et biguanides.
  - Alcalinisation (HCO_3^- iso)
  - Insulinothérapie prudente, mesures de Réa
  - Dichloroacétate (diminue lactate)
- ***Prévention***
  - Respect rigoureux des CI des biguanides : Irespi, Icardiaque, IHC, IRC, Gd âge .
  - Arret précoce Biguanide si chirurgie, Rx avec opacification, Tble circu ou infectieux
  - Prudence si ttt nephrotoxique associé.
- ***Pronostic***
  - Gravissime **50 %** mortalité

Hypoglycémie

- ***Cf Q069***

Source : Rdp Fev 2000, QCM/ Dossier Intest, Conf Hippo 2000, MediFac

Obésité

FdR CV, Multifactorielle, Causes secondaires, Prévention, Pb santé Publique
Excès de masse grasse considérée comme une maladie car elle peut mettre en cause le bien-être somatique, psychologique et social de l'individu.

Epidémiologie

- ***Incidence***
  - 17 % des individus en France sont obèses surtt > 50 ans et plutôt les femmes.
  - En forte augmentation ds PEVD, + impte aux USA (35%), Existe ds tous les pays.

- ***Ethiopathogénie multifactorielle***
  - **Génétique :** Maladie polygénétique à forte composante envirronementale**, + fqt ches les Noirs.**
  - **Vieilissement :** Dépense énergétique totale DET diminuée alors que apports restent svt constants
  - **Environnement**
    - **Socioéconomique**
      - Origine géographique
      - Style de vie (Déséquilibre des rythmes alimentaires : perte thermogénèse postprandiale ; aliments industriels hyperénergétiques, alimentation riche en lipides, augmentation T° ds domicile : diminution thermogénèse)
      - Sédentarité et augmentation travail scolaire : diminution DET
      - Niveau social (Ds pays industrialisé, + impt ds CSP les + basses ; ds PEVD c'est l'inverse.)
    - **Facteurs psychoaffectifs : hyperphagie non obligatoire[Q], stress[Q], (boulimie ??)**
  - **Troubles endocriniens** (Grossesse, Ménopause [même si ppale étio chez ♀ ménopausée est le déséquilibre alimentaire[Q]])
  - **Médicaments** *:* Neuroleptiques, corticoïdes, pilule, arrêt du tabac

Diagnostic

Indice de masse corporel : IMC = $\frac{P \text{ (kg)}}{T^2 \text{ (m2)}}$ **+ Lorentz :** $P = T\text{ (cm)} - 100 - \frac{(T-150)}{2 ♀ \text{ ou } 4 ♂}$

Poids est indépendant de l'age > 25 ans[Q]

	IMC	≠ par rapport au pds théorique
Normal	18.5 à 24.9	- 10 % à + 10%
Surpoids	25 à 29.9	Excès de 10 à 20 %
Obésité ***O.modérée ou commune*** ***O. sévère*** ***O.massive ou morbide***	*>30* ***30 à 34.9*** ***34.9 à 39.9*** **> 40**	*>20 %*

Répartition du tissu adipeux

Obésité androide	Obésité gynoide
♂ **T/H > 1** et ♀ **T/H > 0.85** **Homme + Femme ménopausée**	T/H < 0.8 ?
- Prédomine partie sup et viscérale - ***Prédispose complications CV et métaboliques surtt*** [Q] - Masse musculaire normale - Obésité des gros mangeurs - Meilleure Se aux régimes	**- Prédomine partie inf dite périph** - *Complic Méca, Tble veineux* [Q] **- Masse musculaire ↓, Ø amyotrophie** [Q] **- Obésité des petits mangeurs à métabolisme bas** **- Mauvaise sensibilité au régime**

A l'heure actuelle, il semblerait que la mesure du tour de taille soit un meilleur indice de comorbidité.

Valeur seuil → Tour de taille (θ ombilic) > 100 cm chez l'♂ et > 90 cm chez la ♀

Chez l'enfant, obésité définie par IMC > 97e centile en se référant aux abaques du carnet de santé.

- ***Interrogatoire***

➢ **Histoire de l'obésité (→ courbe pondérale)**
- Pds de naissance, rebond d'adiposité avant 6 ans, obésité ds l'enfance[Q], RSP[Q]
- Age de début, circonstance d'apparition, habitude familiale d'hyperphagie[Q]
- Période de prise de poids rapide (grossesse, dépression), phase de stabilité, poids max atteint
- Tentative d'amaigrissement ant : techniques et résultats
- Quel est l'etat actuel par rapport à l'histoire de l'obésité

➢ **ATCD personnels (autres fdr CV)**

➢ **ATCD familiaux (Obésité au 1ier Degré, HTA, goutte, DS type 2)**

➢ **Facteurs déclenchants**
- Choc affectif, pb professionnel, Dépression
- Ménopause, Puberté, prise de contraceptif oral, Prise médicamenteuse
- Sevrage tabagique, Arrêt du sport

➢ **Dépenses énergétiques totale (estimation)**

Age	Sexe	Activité physique	Evaluation DET
< 45 ans	M	Moy ou forte	**2600 Kcal/ j**
Si 2 critères			**2400 Kcal/j**
Si 1 critère			**2200 Kcal/j**
Si 0 critère			**2000 Kcal/j**

➢ **Dépenses énergétiques totale : calcul**
- DET = Metabolisme de Base (impédancemétrie)
  x F d'activité
- Le métabolisme de base peut etre également calculé par Equation d'Harris Bénédict (Q 334)

➢ **Enquète diététique**
- Svt sous estimé chez les obèses
- Existence de formulaire d'évaluation de la consommation protidique à partir de laquelle va être estimé l'apport calorique total (A valider par Louis)
- Evaluer le rythme des repas, grignotage, OH, repas au resto, saut de repas…

➢ **Profil psychosociologique**
- In≠ce par rapport à celle ci, dépression, hystérie, …
- Intégration sociale et moyens financiers
- Evaluation de la nature réelle de la demande d'amaigrissement

- ***Examen clinique***
  - Affirmer le Δgstic ***(cf)***
  - Type d'obésité **:** gynoïde (bassin fesses cuisses), androïde, mixte → T/H et tour de taille +++
  - Rechercher autres FDR CV (TA)
  - Rechercher autre complications
  - Eliminer fausses obésités (rétention hydrosodée, dysmorphophobie…)
  - Rechercher arguments cliniques orientant vers une obésité secondaire :amyotrophie, …

- ***Rechercher une obésité II^re^ (si argu.clinique)***
  - Hypothyroïdie : TSH us
  - Hypercorticisme : cortisolémie à 8h, cortisolurie des 24h
  - Insulinome, hyperinsulinisme : glycémie à jeun et post prandiale
  - Tumeur hypothalamo hypophysaire
  - Rechercher prise médoc

- ***Bilan des facteurs de risque (Systématique, à compléter si anomalie)***
  - Glycémie à jeun
  - Bilan lipidique : CT, HDL, TG et calcul du LDL-chol
  - Uricémie
  - Créatinine
  - Bilan hépatique : cytolyse modérée, augmentation gammaGT si stéatose (± EchoG)
  - ECG

Une adaptation des techniques d'imagerie aux situations d'obésité massive est une priorité pour améliorer la qualité du diagnostic des complications : Ex une échographie qui voit à travers la graisse, un TDM de 3 m de diamètre avec grue latérale, …..AH aH aH !! Qu'est ce qu on s'éclate.

Complications

Les complications les + graves concernent l'obésité androïde ou viscérale.

- ***Métaboliques*** **(obésité androïde** **Q)** **RR > 3**
  - DS type 2 secondaire à l'insulinorésistance avec insulinopénie relative
  - Dyslipoprotéinémie : ↑ V LDL, ↑ LDL et ↓ HDL secondaire à l'hyperinsulinisme : ↑ TG +++ (type IV)
  - HTA (probable lien à l'insulino®)
  - Hypofibrinolyse +++ : prothrombogène. ↑ Inhib de l'activateur du plasminoG 1 (PAI-1) secondaire à l'insulino®.→ phlébite +++
  - L'ensemble est responsable du Σ X ou Σ d'insulino® responsable d'une ↑ du risque CV.
  - NB : L'hyperinsulinisme diminue avec l'amaigrissement Q
  - Hyper uricémie parfois associé mais ne fait pas partie du Σ X.

- ***Cardiovasculaires*** **(obésité androïde)**
  - IVG et Ins cardiaque hypertrophique ± dilatée st directements secondaires à l'obésité.
  - HTA, IDM, AVC, AOMI par le biais des fdr CV.

- ***Respiratoires*** **RR > 3**
  - Responsable : Σ restrictif, tble méca ventilatoire, modif échange gazeux
  - Σ d'hypoventilation alvéolaire : Hypoxémie, Hypercapnie
  - SAS Q: apnées, hypersomnolence diurne, sommeil agité, Tble neuroΨ, céphalées matinales et ronchopathie
  - Σ de Pickwick = Σ d'hypoventilation alvéolaire + SAS

- ***Ostéoarticulaires***
  - Coxarthrose, gonarthrose, lombosciatalgies → favorisant sédentarité et inactivité φ

- ***Cancers***
  - ♂ : Prostate
  - ♀ : endomètre, ovaire, seins après la ménopause
  - les 2 : K digestifs (colon, rectum, VB)

- ***Patho digestive***
  - Lithiase vésiculaire Q RR > 3
  - Stéatose hépatique centrolobulaire ou diffuse

- ***Mortalité +++***
  - DS les 2 sexes, l'obésité est responsable d'une surmortalité. En cas d'obésité sévère le RR de mortalité totale est multiplié par 2.
  - La mortalité minimale est enregistré pour un IMC compris entre 19 et 25.

Traitement (HP ms qq QCM)

- ***Préventif***
  - Depistage des sujets à risque et mesure d'information sur hygiène alimentaire
  - Sujet à ® : sujets ayant des apparentés du premier degré atteints d'obésité, enfant présentant un rebond d'adiposité précoce avant l'âge de 6 ans.

- ***Régime et mesures associées***
  - **Regime hypocalorique hyperprotidique équilibré**
    - Réduction d'1/3 des DET[Q]
    - Ration protidique ↑ : 20 % = ↑ thermogenèse
    - 50% G, 30% L, 20% P
    - Si **< 1400 Kcal** : supplémentation **vitaminique**, **Fer** et **Mg**[Q]
  - **Interdiction OH, sucre à IG élevé, aliment riche en Ag saturé, ou en cholestérol**
  - **Hyposodé si HTA**
  - **Repas régulier, au moins 3, Ø grignotage, Ø saut de repas** [Q]
  - **Activité physique régulière**
  - **Contrôle strict des autres FDR CV : glycémie, lipide,TA et arrêt T&D du tabac**
  - **Surv des complications et mesure préventive (IEC si Ins C,…)**
  - **objectifs psychologiques et sociaux : Estime de soi, lutte contre l'isolement social**

- **OBJECTIF : Perte de poids ds une 1ière phase de 6 mois d'≈ 5 à 15% du poids initial soit environ en moy 3Kg/mois, puis objectif de stabilisation du poids.**

- ***Médicaments***
  - **Indications : échec du régime si IMC > 30 kg/m2 ou IMC > 25 + risque de morbidité élevé.**
  - **TTT :**
    - **Sérotoninergique** : Isoméride Sibutramine
    - **Antilipase** : Xénical

- ***Chirurgie*** **: gastroplastie + anneau** (mesure exceptionnelle)
  - Indiqué **après suivi spécialisé de 1 an** bien conduit avec approche globale de la Mie chez un sujet présentant une **obésité morbide (> 40) ou > 37 associé à une complication**.
  - Réalisé par un chir expérimenté + anesthésiste adapté a ces patients (un pro de l'intubation !!!)
  - Echec ds 25% des cas

- ***Chirurgie plastique et réparatrice***
  - Après amaigrissement afin de pratiquer l'exérèse des excès de peau et de tissu adipeux sous-cutané, qui peuvent poser des problèmes mécaniques et avoir un important retentissement psychologique.
  - La décision opératoire doit s'inscrire dans une prise en charge médicale de l'obésité et n'être envisagée qu'en période de stabilité pondérale.

Source *: Fiches Rev Prat, Cours de nutrition Monnier/Avignon, conférence de 1999, RDP Mars 2000*

Dénutrition Q 334

Association d'un amaigrissement avec altération d'une ou plusieurs fonctions internes ou de la vie de relation en rapport avec ce déficit nutritionnel.
Etats de dénutrition sont caractérisés par une inadéquation entre les besoins et les pertes protéinoénergétiques.
Situation fqte en France chez 30 % des hospitalisés et 10 % des patients à domicile.
Altére la qualité de vie et aggrave la morbimortalité

Evaluation clinique

- ***Interrogatoire***
  - **Mécanisme de la perte de poids**
    - **Dénutrition par diminution des apports : globale protéino-énergétique (Marasme) ± chronique :**
      - **Diminution masse maigre musculaire <<< diminution masse grasse +++**
      - Possible cétogénèse à partir des lipides en cas de jeune.
      - **Etio** : **Anorexie** mentale, situat° anorexiantes : **patho chroniques** (dl, fièvre, dépression, malabsorption, K, cirrhose, OH, HIV, IRC, BPCO) ; **ttt lourds** (chimio, chir) ; **sujets agés** (isolés, polymédiqué, édenté, …) et **quart monde**
      - **Nb : Kwashiorkor** : Dénutrition par carence pure en ptn animale chez le nourrisson Africain au sevrage se manifestant par oedeme + hypoAlb + hépatomégalie steatocirrhotique et des taches cutanées d'abord noire puis rouge. Evolution subAigue vers le DC svt.
    - **Dénutrition par hypermétabolisme ds état d'agression : à prédominance protéique ± aigue**
      - **Diminution masse maigre musculaire très rapide = augmentation protéolyse**
      - Réaction de l'organime par une réponse immuno (augmentation cytokine proinflam) et neuroendocrine (stimulation de Cortisol, Glucagon, catécholamines, insuline,GH) = **augmentation synthèse ptn**
      - NéoglucoG à partir ptn -> **Azoturie de 20 g/j soit 500 g masse musculaire / j**
  - **Rapidité et importance de la perte de poids**
    - Calcul de l'IMC actuel Q
    - Anamnèse pondérale semirécente : 6 mois et récente : 2 semaines
    - Svt amaigrissement massif > 30%
    - Cz le vieillard : estimation de la taille à partir de la hauteur du genou
    - Chez l'enfant courbe pondérale (CDS)

16 →18.5	**Dénutrition modérée**
13 → 16	**Dénutition sévère**
< 13	**Dénutrition grave : pronostic vital**

  - **Quantification des apports par une enquéte alimentaire (pr diagnostic et ttt) : évaluation des ingesta**
  - **Altérations fonctionnelles :**
    - Asthénie, capacité d'intérêt et concentration, fatigabilité musculaire
    - Anorexie Q, dysphagie, nausée, vomissement, diarrhée
    - Diminution libido, aménorrhée Q
    - Susceptibilité aux infections (ORL, pulmonaires)

- ***Examen clinique***
  - **Signes de carence**
    - Visage terne, peau sèche hyperpigmentée et desquamante, pâleur
    - Altération des phanères : ongles cassants striés, cheveux secs et cassants
    - Glossite, stomatite, cheilite, oesophagite, ragghade
    - Œdème Q des MI ou des lombes ; hépatomégalie mousse (stéatosique) => en faveur perte ptn ++++
    - Fonte du tissu adipeux sous cutané, fonte des masses musculaires
  - **Estimation**
    - Taille, poids Q, PC chez l'enfant
    - Masse grasse Q: mesure des 4 plis cutanés (bicipital PCB, tricipital PCT, sus-scap, supra-iliaque)
      → N bicipital H 11 mm F 19 mm
    - Masse maigre : Evalué par circonférence musculaire brachiale CMB Q (ou surface MB)

$$\textbf{CMB} = \text{Circonf bras (cm)} - 0{,}314 \times \left[\frac{PCT + PCB}{2} \right]$$

CMB normale = 26 cm chez l'homme ; 21 cm chez la femme

Critères biophysiques

- **Mesures anthropométriques (cf ci dessus)**
- **Impédancemétrie biélectrique**
  - Méca : mesure conductivité du corps dt on peut déduire le % d'eau extraC
  - Prérequis : Masse maigre contient 75% d'eau (2/3 IC et 1/3 EC)
  - Résultat différencie Masse maigre et masse grasse et permet surtt d'évaluer l'efficacité d'une renutrition
- **Evaluation des fonctions**
  - Tests musculaires, tests d'hypersensibilité retardée[Q] : hypoergie ou anergie qui s'améliore avec la rénutrition, …

Evaluation biologique

- **Protéines marqueurs de l'état nutritionnel**
  - 4 ptn st exclusivement produites par le Foie et voit leur Σ ↓ avec la dénutrtion. Cpdt, les cytokines proinflam font également diminuer leur production : dosage systématique de la CRP associée

	T ½	Période évaluée	Facteur de variation
Albumine [Q] < 35 g/l	**3 sem**	**Long terme 3 mois**	Dimin / Σ Inflam, IHC
Transferrine[Q]	**8 j**	**Moyen terme 1 mois**	Dimin / Σ I et Augm si carence martiale
Transthyrétine[Q]**= préAlb** < 0,2 g/l	**2 j**	**Court terme 1 sem**	Dimin / Σ I et Augm si hyperThyr.
RBP [Q]	**3h**	**Très court terme 1 j**	Augm / Σ I et IRC
CRP < 20 mg/l **?**			

  - Classiquement, on peut doser l'Apo B et IGF1 marqueur à moyen terme et court terme
  - Créatininurie des 24h [Q] (selon fct° rénale) : reflet de la masse musculaire dc d'une amyotrophie

    ♂ 23 mg/kg poids idéal ♀ 18 mg / kg de poids idéal
  - 3 méthylhistidinurie[Q] apprécie le catabolisme musculaire
  - En pratique, demander Alb, transthyrétine et CRP ainsi que la créatininurie
- **Evaluation du bilan azoté (hypercatab surtt)**
  - Dosage d'azote sur les urines par chimioluminescence ou methode de Kjeldahl -> urée [Q] + NH4
  - Estimation par dosage urée [Q] urinaire.
- **Déficit des défenses immunitaires**
  - Lymphopénie [Q] < 1 200 mm3 non spécifique
  - CD4 < 500 mm3 rare et surtout CD8 < 700 mm3
  - Hypogammaglobulinémie[Q ?]
- **Déficit de l'érythropoïése**
  - Hb
  - fer, folates, vit B12, ferritine, CTF, CS
- **Déficit des tissus de soutien : *fibronectine***
- **Déficits et carences en minéraux, vitamines et oligo éléments**
  - calcium, vit D, phosphore
  - magnésium, vit E, fer folates et vitamines B12
- **Evaluation désordre hydroélectrique associé**

Calculs d'indice : +++

- Evaluation globale subjective de l'etat nutritionnel (NGSA) ou Detsky:
- Amamnèse podérale, apports alimentaires, S digestifs, capacités fonctionnelles, d° d'agréssion, examen clinique -> Classement en 3 stades : A normal ; C grave ; B modérée

Complications

- **Défaillance muscu :** respi, cardiomyopathie : IVG, retard à la vidange gastrique
- **Immunodépression**
- **Défaut de cicatrisation**
- **Oedème par hypoalbuminémie**
- **Altération fonctions intellectuelles**
- **Digestives :** Atrophie muqueuse, diminution sécrétion, stéatose hptq
- **Endocriniennes :** Aménorrhée, hypothermie, hypoglycémie…
- **Carences :** Gayet-Wernicke (B1), Pancytopénie (Folate), Neuropathie périph ou centrale (B1, B12), fracture ostéomalacie(vit D), tble vision (Vit E)…
- **Augmentation morbimortalité :** Mortalité minimale pr IMC entre 20 et 25

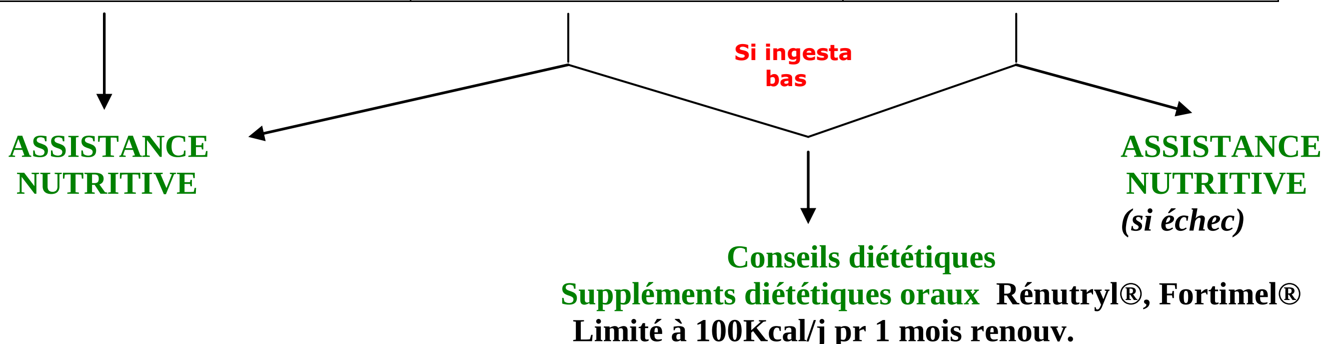
Diagnostic différentiel

- **FP : Maigreur constitutionnelle (Pds corporel < 10 à 20% au Pds Idéal)**
  - Ø tbles fonctionnels ; Ø S de carence
  - Enquete alimentaire N
  - F héréditaire svt
- **FN : +++ IMC peut rester normal si surpoids ant avec perte masse maigre et persistance masse grasse +++**

Traitement

- ***Indication d'une assistance nutritive***

Dénutrition sévère soit	Dénutrition modérée soit	Patient à ® de dénutrition s..
- ↓ pds involontaire > 20% en 3-6 mois - IMC ≤ 16 - Stade C	**-Idem entre 10 et 19% -IMC < 18.5 -Stade B**	**-Idem entre 5 et 9% -situation anorexiante Transthyrétine < 0.2 g/l**



- ***Notions +++***
  - **Importance du comité de Liaison pr la nutrition et l'alimentation CLAN**
  - **Mode entéral doit etre privilégié au max par rapport au parentéral.**
  - **Importance du TTT étiologique**
  - **Détermination des besoins**
    - Evalué par **Equation d'Harris et Bénédict** en fonction : sexe, taille, poids, âge corrigé par un facteur d'agression (x 1.1 postop, x 1.2 fractures multiples, x 1.5 infections sévères,x 2 brulure)
    - En pratique ; **1 600 à 2 400 Kcal/j**
    - Besoins azotés : 150-350 mg/j avec ptn à valeurs nutritionnelles élevée et certains AA à forte dose : Glutamine, Arginine, α cétoglutarate d'Ornithine.
    - Apport **K+, PO43-**
    - Correction carence **vitaminique**, **oligoélément** systématique afin d'eviter Σ de rénutrition
  - **Une réalimentation doit toujours être progressive**
    - partant d'un taux initial de kilocalories : apport antérieur + 200 à 300 Kcal/j
    - majorée tous les 3 jours de 250 à 400 Kcal en surveillant la tolérance notamment digestive
    - doit avoir un objectif qui dépend de l'importance de la dénutrition et de l'existence d'un hypercatabolisme associé.
  - **Renutrition évalué sur**
    - **Correction des tbles fonctionnels** plus que le poids (Si > 300 g/j : oedeme)
    - À intervalles réguliers **1fois/sem** au moyen des critéres déjà vu

- ***L'assistance nutritive***
  - **Nutrition entérale**
    - A chaque fois que possible, le plus svt par sonde nasogastrique au mieux de façon cyclique ou nocturne permettant une liberté de mouvements dans la journée, si pour lgue durée (> 1 mois ?) : gastrostomie
    - Augmentation progressive du débit.
    - Préférér produit iso-osmolaire polymériques (nutriment non dégradé) aux semi-élémentaires (peptide,..)
    - Inconvénients : diarrhée (diminuer le débit ou utiliser des préparations riches en fibres), fausses routes, infections
  - **Nutrition parentérale**
    - **En cas de nutrition entérale impossible** : postopératoire, occlusion haute, Σ de malabsorption chronique…
    - Par KT veineux périphérique en cas d'apports énergétiques et protéiques normaux avec des mélanges d'osmolarité 700 mmol/kg et en changeant le site de perfusion tous les 2 jours
    - Par VVC dans tous les autres cas ou quand l'assistance nutritive est prévue pour durer plus de 2 semaines

Source *: Fiches Rev Prat, RDP Sept 2000, Conf Hippo, QCM intest 2000*

Besoins nutritionnels du nourrisson, de l'enfant, de la femme enceinte et allaitant, de la personne âgée

Q 335

(énergie, fer, protéines, AG essentiels, vit.D, Ca)

Les apports nutritionnels doivent assurer un état de santé normal (couvrant la dépense énergétique de repos, la thermorégulation, la transformation des nutriments en source d'énergie et l'activité physique), et chez l'enfant, la croissance. Il existe une grande variabilité individuelle de ces besoins justifiant donc de considérer ces apports recommandés comme des données statistiques utilisables à l'échelon d'une population mais avec prudence pour un individu donné.

	NOURRISSON	ENFANT	FEMME ENCEINTE	FEMME ALLAITANT	PERSONNES AGEES	HOMME
Energie :	**110 kcal/kg/j** cout energétique de la croissance+++	**1200 à 1500 kcal/j**	**2 800 kcal/j** pour couvrir les besoins propres de la grossesse et à assurer au fœtus une croissance normale. Recommandations supplément calorique: **100 à 300 kcal/j** pdt 2 derniers trim.(100 kcal/j serait suffisant) pour mener à bien une grossesse normale	**3000 kcal/ j** p° journalière de 800 mL de lait coûte 500 à 600 kcal/j L'apport énergétique supplémentaire conseillé dépend du gain de poids pdt la G, et ne doit pas dépasser 500 kcal/j.	2 000 kcal/j soit 30 kcal/kg/j	2000-2700Q
Fer :	6-12 mg/j (10Q)	12-20 mg/j	20 mg/j 50 à 100 mg de fer élément/j	20 mg/j	90à 12 mg/j	10 mg/jQ
Protéines :	2-2.5 g/kg 12 à 15% de la ration caloriqueQ L'apport protéique nécessaire au dvt de la masse musculaire et à l'accroissement squelettique est variable en f° de la vitesse de croissance.	>10 g/j Les besoins protéiques de l'ado sont importants. L'apport protéique doit être associé à un apport énergétique suffisant pour être utilisé pour la protéosynthèse	Augmentat° des apports protéiques: 10-20 g/j	p°de 850 mL de lait/ j correspond à une exportat° protéique de 10 g/j. rendement de synthèse protéique = 50 % => apport supplémentaire de 20 g/j recommandé	1,2 g/kg/j dt 60% de P animales	12% de l'energieQ 1g/kgQ
Ac gras essent. **-Acide linoléique** **C18 : 2n-6** **-Acide alpha linoléique** **C18 : 3n-3**	2-5% de l'énergie ingérée 0,3 à 1% de l'énergie ingérée avec un rapport entre les 2 de 4 à 6		4,5 % 1 à 1,2 % de l'énergie ingérée	4,5 % 1 à 1,2 % de l'énergie ingérée	Ac.gras à longue chaine sont aussi considérés comme essentiels	
Vit D :	1000 à 2000 UI/j	1000 à 2000 UI/j	400 à 1 000 UI/ j	800 UI/J	10 à 15 µg/j	
Ca :	0,4 à 0,6 g/j	0,7 à 1 g/j	1,2 à 1,5 g/j (1Q)	1,2 g/j	1,2 à 1,5 g/j	

- **Estimation des besoins énergétiques par l' analyse des différentes composantes de la dépense énergétique :**
  - *Dépense énergétique de base* = dépense énergétique mesurée le matin, à jeun depuis 12 heures, éveillé au repos, allongé et maintenu dans une ambiance thermique proche de la neutralité thermique. souvent remplacée par la dépense énergétique de repos, mesurée ds les mêmes conditions de température et de repos, le plus loin possible d' un repas. estimée à **50-70 kcal/kg/j** < 1 an, **40-50 kcal/kg/j** de 1 à 10 ans, **30 à 40 kcal/kg/j** de 10 à 15 ans.
  - *Dépenses énergétiques liées à l' activité physique :* très variables selon l' âge, type d' activité. Faibles < 6 mois (10 à 20 kcal/kg/j), elles augmentent ensuite : de 25 à 40 kcal/kg/j jusqu' à l' âge de 1 an. À l' adolescence, peuvent atteindre 6 fois le métabolisme de base chez les jeunes sportifs de haut niveau.
  - *Dépense énergétique de thermorégulation :* varie en f° de l' ambiance thermique, l' âge et protection vestimentaire.
  - *Coût énergétique de la croissance* = énergie nécessaire à la synthèse de nouveaux tissus et énergie déposée dans ces tissus sous forme de lipides et de protéines. max durant les 6 1er mois de vie : représente 20 à 25 % des ingesta, diminue ensuite rapidement (2 ans, 8 ans : 1%[Q]).Au moment de la poussée de croissance pubertaire, il représente moins de 5 % de la dépense énergétique totale.
- **Sur un plan qualitatif (enfant) : répartition proche de celle de l' adulte : G 50 à 55 %, L 30 à 35 %, P 10 à 12 %.**
- **Agé :** diminut° masse maigre (sarcopénie) et augmentat° masse grasse, dc diminut° métabolisme de base ; énergie dépensée au cours activité physique diminue à age adulte ; **ration calorique ne doit jamais etre < à 1 500 kcal/j**
- **L' apport protéique**
  - correspond à la quantité d' azote et d' acides aminés nécessaire au renouvellement cellulaire, à la compensation des pertes obligatoires (sueurs, selles, urines, phanères), pour assurer une croissance staturo-pondérale normale.

  Les acides gras essentiels
  - sont constitués de 2 acides gras polyinsaturés : l' acide linoléique et l' acide a-linolénique.
  - constituants indispensables des membranes cellulaires, en particulier du tissu cérébral.
  - carence, rares ds les pays développés : retard de croissance staturo-pondéral, anomalies cutanéo-phanériennes, infections à répétition et des perturbations du développement psychomoteur.
  - des apports excessifs sont à déconseiller (inhibition des enzymes clés du métabolisme des acides gras, p° de radicaux libres).
- **besoins en fer**
  - Chez le jeune nourrisson et à la puberté, les besoins en fer sont importants et la carence en fer est la plus fréquente des carences nutritionnelles dans les pays industrialisés.
  - Qqsoit l' âge, chez le sujet normal, l' absorption digestive du fer est basse, de l' ordre de 10 à 15 %, ce qui fait que des apports de 10 à 15 mg/j sont nécessaires pour couvrir des besoins de 1 à 2 mg/j.
  - La teneur en fer du lait de femme est faible, mais la biodisponibilité est élevée (proche de 50 %) : chez le nourrisson au sein, aucune supplémentation n' est nécessaire jusqu' à l' âge de 6 mois.
  - Les besoins de l' adolescent en fer sont en théorie identiques à ceux des adultes (12 à 13 mg/j). Il existe des risques de carence en fer, chez le garçon au moment de la poussée de croissance, et chez la fille à l' installation des premières règles.
  - Au cours de la grossesse, les besoins en fer sont très élevés. Les pertes en fer au cours de la grossesse sont en moyenne de 1 285 mg, réparties en augmentation de la masse des hématies, fer fœtal, fer placentaire, hémorragie du post-partum, pertes physiologiques. Les besoins en fer absorbé sont de 0,8 mg/j le 1 trimestre, 4,4 mg/j le 2, et de 6,3 mg/j le 3 : supplémentation médicamenteuse précoce et systématique recommandée (50 à 100 mg de fer élément par jour).
  - Le lait de femme contient de 0,04 à 0,05 mg de fer/100 mL. Cela représente une perte de 2,8 à 3,2 mg/j de fer.
- **besoins en vitamine D**
  - importants à considérer au cours des 2 1ères années de la vie où la croissance staturale est la plus rapide.
  - Prévention du rachitisme :
    - ❖ A inscrire en rouge sur le carnet de santé
    - ❖ Supplémentation systématique de ts les nourrissons de la naissance à 18 mois
    - ❖ Assurant un apport quotidien de 1200 UI de vit D, en tenant compte des apports alimentaires
    - ❖ STEROGYL® gouttes : 1 goutte = 400 UI
    - ❖ Si fdr : 2000 UI / j
      - Atcd de carence maternelle
      - prématuré gemellitéé, dysmaturité hypotrophie
      - ttt anticomitial (Gardénal®, Dihydan®)
      - corticoT au long cours
      - peau pigmenté, ensoleillement réduit
    - ❖ au cours de la petite enfance (jusqu'à 5-6ans) et à l'adolescence : 1 dose de 200 000 UI PO au début de l'hiver Uvedose® ou ZymaD2®

- en fin de grossesse et à la fin de l’ hiver chez les femmes d’ Europe du Nord ou non exposées au soleil : supplémentation quotidienne de 400 à 600 UI/j (10-15 µg/j) **ou** d’ une dose de charge de 100 000 UI à partir du 6e mois.
- Agé : synthèse cutanée et apports alimentaires très faibles
- Lait, beurre, œufs [Q]

- **besoins calciques**
  - sont très élevés à l’adolescence.
  - Entre 9 et 16 ans, la fille constitue 50 % de son capital osseux, acquis pour toute sa vie et dont la qualité est probablement un facteur de protection des complications ostéoporotiques de l’âge adulte.
  - Teneur en Ca : 0,7 L de lait[Q] = 5 yaourts[Q] = 350 g de camembert[Q] = 80 g gruyère[Q] = 800 mg de Ca[Q] = apport journalier[Q]

- **QCM**
  - < 8 % de L pour 100 g : cabillaud, pain[Q]
  - 100 g de viande = 0,5 L de lait en apport protidique[Q]
  - rétinol = vit. A
  - vit c : besoins augmentés chez le fumeur[Q]
  - 52 QCM sur les catégories des aliments !!!!

huiles contenant acides gras polyinsat : MST = mais, soja, tournesol (+ noix)

3 AG indispensables = Liliane = Linoléique, Linolénique, arachidonique

Source : Fiches Rev Prat, rdp, rachitisme, corpus géria, intest

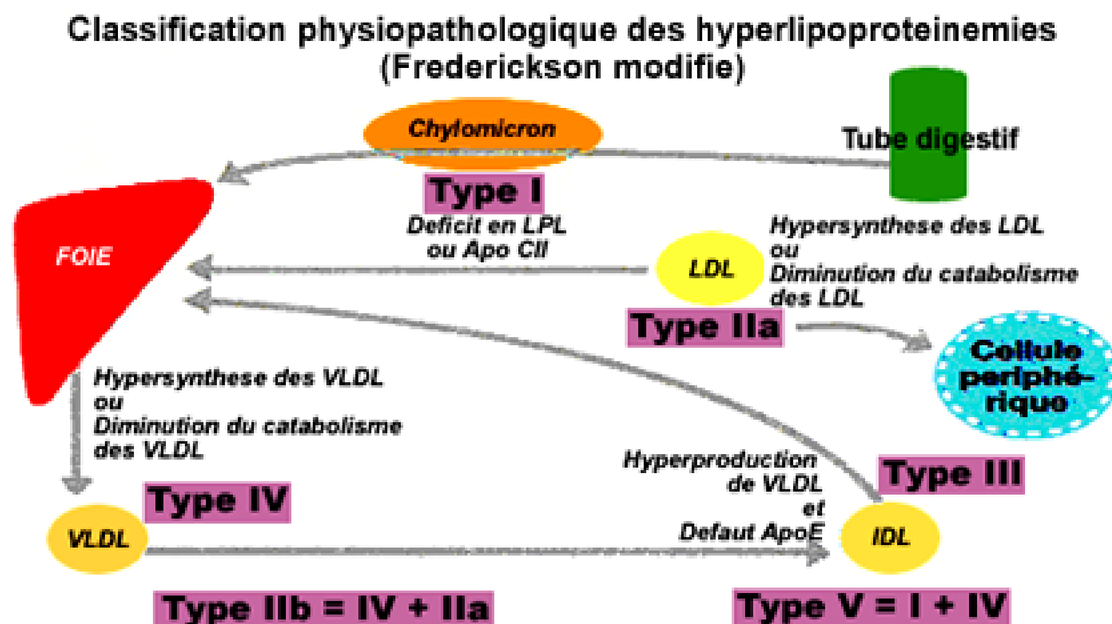
Hyperlipoprotéinémies

ELP : Electroφ des lipoptn

Epidémio

- 15 % pop francaise
- Le + svt primitive, parfois secondaire
- Facteur d'athéromatose+++

Physiopathologie



- ***Type I = Surcharge en chylomicrons = HyperTG exogène***
  - Fréquence : **1/ 1 000 000**
  - **Autosomique récessif**

➢ **Physiopathologie**
- Déficit en **LipoProtéine Lipase** (LPL)[Q] ou de son activateur : **ApoCII** : Catabolisme très ralenti des chylomicrons normalement produit par **cellules intestinales**[Q]. Contiennent **Apo A1**[Q] **Ø à jeun**.[Q]
- **Hypertriglycéridémie exogène** : hyperchylomicron
- Elle ne se manifeste que lorsqu'il y a un apport alimentaire de TG

➢ **Risque d'athérome = 0**

➢ **Clinique**
- Dès l'enfance +++
- Douleurs abdominales en rapport avec stéatose ou pancréatite. Ppal ® à évaluer.
- HSMG (H de stéatose : mousse > S)
- Xanthomes éruptifs : petites vésicules jaunes vifs, indolores, non inflam, non prurigineux au θ thorax, flanc, face ant genou et face post coude. Présent lors des poussées
- Lipémie rétinienne (FO : sérum lactescent)

➢ **Paraclinique**
- Sérum lactescent. MEE de chylomicrons par décantation du sérum : surnageant crémeux et sérum clair.[Q]
- TG > 10 g/L
- CT normal
- ELP : Chylomicron élevé
- Dosage Amylase, Lipase. TDM si dl.
- Enquête alimentaire et familiale

➢ **Traitement**
- Régime très pauvre en graisse (< 10% rat° cal). C'est la seule HLP sensible aux graisses alimentaires[Q]
- Nécessité de compléments lipidiques (TG à chaîne moyenne[Q]) + supplémentation en ADEK (vit liposolubles)
- Ø efficacité des ttt médicamenteux

• *Type IIa = Hypercholestérolémie pure = Surcharge en LDL*[Q]

	Essentielle pure	Familiale[DQ] héterozygote[D]	Familiale homozygote
Fréquence	**1 / 170 +++**	**1 / 500**[D]	**1 / 1 000 000**
φsiopath	Anomalie polygénique ± Atcd familiaux Révélé par excès CT alimentaire	Autosomique dominant (monogénique) Mutation du gène du ® LDL[Q] ou mutation du gène de l'Apo B -> Déficit quantitatif / qualitatif voire absence totale	
	Baisse catabolisme hépatique des LDL → Surcharge en LDL[D] *→ Hypercholestérolémie pure*		
Dépôt extra vascu	Gérontoxon Xanthelesma (non spécifiq, fqt > 50 ans[D]) possibles	.Gérontoxon [QD]: 75 % (cornée) .Xanthelesma : 25 % (paupière) .Xanthomes tendineux[D] (extenseur des doigts[D], T.d'Achille[D]) ± tendinite[Q] .Xanthomes sous périostés .Xanthomes aponévrotiques : au niveau des mains et pieds	.Dépôt identique qu'hétérozygote .Dès premières années de vie .Xanthomes plans cutanés[D] : localisés espaces interdigitaux, fesses, cuisses, creux poplités
Athérome	Tardive > 60 ans	Précoce < 40 ans Atteinte coronaire +++[Q]	Sévères et très précoce ds l'enfance
Bio	**SERUM CLAIR**		
	2, 2 < CT < 3.5	CT ↑ mais < 5g/l	CT ↑ > 6 g/l → 15 g/l
	LDL chol > 1, 6	1.6 < LDL chol < 4	LDL chol > 5,5
	Apo B[D] ↑ , TG N [Q] (un peu augmenté ds forme homoZ car LDL contient TG [Q]) ApoA1 [Q] et HDL ↓ , Rapport CT/TG > 2.5 [Q]		
Examens UTILES	Penser au bilan des autres FDR cardioV clinique et bio	Epreuve d'effort Echodoppler arteriel :Vx cou/MI Créat et protéinurie	Faire en plus bilan angioG Systématique (Coro…)
Enquête familale	Qq Atcd familiaux	1 des 2 parents est hétérozygote	2 parents st hétérozygotes
Pronostic	IDM, AVC, AOMI > 60 ans	40 % IDM avant 40 ans	1ier IDM vers 5-15 ans Espérance de vie < 25 ans
T T T	Regime + Statine (± questran) Si intolérance : Fibrate Dépendance nutritionel + impt [Q]		Epuration plasmatique Transplantation hépatique

• *Type IIb = IV + IIa = Hyperlipidémie familiale mixte = surcharge en LDL et VLDL*

- **Fréq : 1/200**

➢ Physiopathologie

- **Autosomique dominante**, ms le phénotype peut varier chez les apparentés, en fonction de : l'âge, de la diététique, du sexe. La même anomalie génétique peut se présenter comme une IIa ou une IV isolée.
- Méca : Augmentation synthèse hptq Apo B 100 -> Augmentation synthèse hptq de VLDL et diminution associée de la P° des récepteurs aux LDL

➢ Risque d'athérome ++++

➢ Clinique

- Surcharge pondérale : Glucido-alcoolo-pléthorique
- Gérontoxon et xanthelesma
- Hépatomégalie
- Complications athéromateuses fréquentes

➢ Biologie lipidique

- Sérum clair ou légèrement opalescent
- TG augmenté : 1.5 à 5 g/l[Q] avec rapport TG/CT ou CT / TG < 2.5
- Cholestérol élevé[Q], VLDL augmenté et LDL augmenté , Apo B augmenté ++
- HDL diminué ++ [Q]
- ELP : Augmentation bande β (LDL) et pré-β (V LDL)

➢ Traitement

- Régime hypocalorique hyperprotidique (perte de poids) pauvre en graisse et en sucres rapides
- + arrêt alcool ± fibrates

• *Type III = Dysβglobulinémie = surcharge en IDL*

- Fréquence 1/10 000
- > 25 ans
- Autosomique récessif

➢ **Physiopathologie**

- Phénotype particulier des Apo E = E2/E2
- Faible affinité des Apo E pour les récepteurs -> Dégradation insuffisante des IDL en LDL
- Par ailleurs, nécessité d'un facteur associé génétique ou environnemental (surpoids par ex) responsable d'une augmentation de la synthèse des VLDL

➢ **Risque d'athérome +++**

➢ **Clinique**

- Xanthelesma, Gérontoxon
- Xanthomes tubéreux / plans (Σ des plis palmaires) : cf type IIa homozygote
- Surcharge pondérale
- Hépatomégalie

➢ **Biologie lipidique**

- Sérum crémeux
- TG et CT augmentés mais plus élevé que ds II b
- ELP : bande « broad β » = IDL typique et Mesure des IDL par ultracentrifugation

➢ **Traitement**

- Régime pauvre en graisses et sucres
- ± fibrate

• *Type IV = Hyper TG endogène = Surcharge en VLDL*

- Type IV mineur = 25 % des HLP : Femme 10 % & Homme 15 %

➢ **Physiopathologie**

- La surcharge pondérale, la C° d'OH et l'insulinorésistance augmentent la synthèse hptq en VLDL et une baisse de leur catabolisme par déficit de la LPlipase : synthèse endogène TG
- Evolution par poussée : HyperTG glucido-alcoolo-pondérodépendant.
- Existence de forme familiale autosomique dominante : surtt forme majeure

	TYPE IV Majeur	TYPE IV Mineur
Définition	TG > 10 g/l → 100 g/l	1.5 < TG < 10 g/l
Clinique	- AΣ au Δgstic - Dl abdo : stéatose[Q] ou pancréatite [Q](TDM ++) - Surcharge pondérale +++ - HSMG (H de stéatose : mousse > S) - Xanthomes éruptifs[Q]: présent lors des poussées - Lipémie rétinienne (FO : sérum lactescent)	- Tbles digestifs banaux - Asthénie - Somnolence post prandiale - Surcharge pondérale - Ø dépôt cutané - Rechercher un Σ X (Q 333)[Q]
Complication	Pancréatite aigue	Athéromatose modérée ms + fqte que ds Majeur
Bio	SERUM OPALESCENT♀ avec Ø de surnageant si décantation	
	CT N ou un peu ↑ car VLDL contient du cholestérol ♀ mais TG/CT > 2.5	
	HDL ↓ ↓♀, ELP : bande « pré β » ↑	
	Anomalie variable ds le tps : refaire plusieurs dosages	
	Amylase, Lipase, Syndrome X	Bilan athéromateux +Syndrome X
Enquête alimentaire	Rechercher un F. déclenchant alimentaire obligatoire. ± Enquête familiale (surtt Majeur)	
T T T	Régime[Q] sans OH[Q], Ø glucide,hypocalorique et normolipidique[Q] suffit ds 80 % des cas ± Fibrate[Q] ± huile de poisson Maxépa®[Q]	

• *Type V = I + IV = Surcharge en chylomicrons et VLDL*

- Fréq : 1 / 1 000 000

➢ **Physiopathologie** [Q] **:** Hyper TG endo et exogène : Dble dépendance au glucide : I et au lipide : IV

➢ **Clinique et bio : conjugue les 2 = CT ↑ ↑ et TG > 10 g/l** [Q] **et surcharge pondérale sont fréquentes**

➢ **Risque d'athérome : +/-**

➢ **Traitement : Régime + Fibrate**

Causes secondaires (10 %)

- **Type I**
  - Acidocétose diabétique
- **Type II**
  - Hypothyroïdie [Q] (aussi type III) [Q]
  - Syndrome néphrotique [Q]
  - Cholestase [Q] ± pancréatite Aigue ? [Q]
- **Type IV**
  - Obésité [Q]
  - Diabète [Q]
  - Alcool [Q] : Augmentation VLDL et chylomicrons dc TG [Q]
  - Σ de Zieve : Ictère cholestatique + anémie hémolytique + dyslipidémie chez OH chronique
  - Ins Rénale chronique
  - HIV
  - Acromégalie, hypercorticisme, Ins Antéhypophysaire
  - Médoc : β bloquant sans ASI, diurétique, rétinoïde (acné + pso), pilule[Q] (diminue activité de la lipoprotéine lipase) corticoide, antiprotéase (HIV)

Démarche diagnostique :

- **En 1ière intention**
  - **Dosage après 12 h de jeûne+++**
  - **CT (1 g = 2.6 mmol)**
    - N < 2.2 g/l soit 5.8 mM/L
  - **HDL Chol**
    - Taux souhaitable : > 0.45 g/l chez l'♂ et > 0.55 g/l chez la ♀
    - HDL cholestérol augmenté par l'activité physique, OH modéré et il est dépendant de facteur génétique. [Q]
  - **TG (1g = 1.15 mmol)**
    - Taux souhaitable : **< 1.30 g/l** chez l'♂ et < 1.10 g/l chez la ♀
  - **LDL calculé par la formule de Friedwald (réalisable si TG < 3 mmol/l ou < 3.5 g/l)**
    - LDL = CT - (HDL + TG/5) en g/l
    - Taux souhaitable < 1.60 en prévention primaire et < 1.30 en prévention secondaire
  - **NB : Les marqueurs de FDR CV sont CT, LDL Chol et Apo B ↑ ↑ et HDL Chol ↓↓ +++** [Q]
- **En 2ièm intention**
  - **Dépister causes secondaires si suspicion**
  - **Ultracentrifugation, ELP**
  - **Dosage ApoB, A.. inutile en pratique**

Traitement

- **Ttt étiologique dans les HLP secondaires**
- **Ttt fdr CV associé**
- **Régime à vie**
  - Toujours débuter par un régime en prévention primaire pdt 3 à 6 mois
  - Hypocalorique si surpoids, sinon normocalorique
  - Equilibré : G 50 %, P 15 % (ou 20 % si surpoids),L 30 %[Q] dt 50 % polyinsaturés 25 % mono 25 % saturé : privilégier mono insaturé[Q] et ployinsaturé, diminué ration de saturé[Q].
  - Hypercholestérolémie : (Apport < **300 mg /j**)→ Baisse de 10%
  - HyperTG : Limiter OH, et sucre à IG élevé
- **Liste d'aliments**
  - cholestérol : < 2 oeufs / sem, abats, porc, mouton, lard, saindoux, beurre, crème, fromages, margarine ordinaire
  - NB : cheval pauvre en Chol[Q]
  - graisses saturées : viandes dites grasses, charcuterie, laitages non écrémés, fromages
  - graisses mono/poly-insaturés (à privilégier) : huiles d'olive, tournesol, noix, noisette, pépins de raisins ; poissons gras (thon, saumon, hareng, sardine, maquereau), préférer margarine au beurre[Q]
  - Favoriser aliment riches en fibres[Q] et poisson (Ag oméga 3)[Q]

➢ Médicaments après 3-6 mois de régime

Cholestyramine (Questran 4-24 g/j)

- Chélateur des sels biliaires : hypocholestérolémiant mais hyperTG (car augmente la sécrétion hptq de VLDL)
- Tolérance médiocre (constipation, météorisme)
- Diminue absorption des AVK

→ IIa (chez l'enfant avant puberté) et prurit des cholestases incomplètes

Inhibiteur partiel de HMG CoA réductase ou Statine

- Hypocholestérolémiant par ↓ Chol intracellulaire → ↑ nbre ® LDL → ↓ LDL circulant
- Pas d'action sur TG
- Ex : Simvastatine (Zocor, Lodalès), Prava (Elisor, Vasten), Fluva (Lescol, Fractal), Atorva (Tahor)

NB : Cériva (Cholstat, Staltor) RETIRES du marché pour pharmacovigilance ;-)

- ES : Myalgie, crampe (Arret ttt, → dosage CpK), rhabdomyolyse, Cytolyse hptq
- Surv. : Transa à M1, puis ts les 3 mois pdt 1 an.

Fibrates de 2ième génération

- Hypocholestérolémiante (moins que 2 précédentes) et hypoTG +++. Action sur HDL Chol : ↑↑ +++
- Fénofibrate (Lipanthyl), Cipro (Lipanor), Beza (Befizal), Gemfibrozil (Lipur)
- ES : tbles digestifs : dyspepsie , photosensibilité, allergie cutanée, cytolyse hptq, impuissance, céphalées
- IM : potentialise les AVK +++
- Nb : Lithiase biliaire Q seulement pr 1ière génération (Clofibrate **Lipavlon**®)
- Surv. : Transa à M1, puis ts les 3 mois pdt 1 an

Jamais d'association Fibrate / Statine (Rhabdomyolyse)

NB : Acide nicotinique Dilexpal® Q (Ø en France) fait ↓ TG

Valeurs du LDL Chol en g/L et mM /L				
Catégorie de patients ayant une élévation du LDL-cholestérol	**Valeur d'instauration du traitement diététique**	**Valeur cible**	**Valeur d'instauration du traitement médicamenteux**	***Valeur cible***
Prévention primaire des hommes de moins de 45 ans ou femmes non ménopausées n'ayant aucun autre facteur de risque	**≥ 2,20 (5,7)** [3]	**< 1,60 (4,1)**	**Pas d'indication en première intention**	
Prévention primaire des hommes de moins de 45 ans ou femmes non ménopausées n'ayant aucun autre facteur de risque **après échec de la diététique**			**≥ 2,20 (5,7) malgré une diététique suivie pendant six mois**	**< 1,60 (4,1)**
Prévention primaire des sujets ayant **1** autre FDR	**≥ 1,60 (4,1)**	**< 1,60 (4,1)**	**≥ 1,90 (4,9)**	**< 1,60 (4,1)**
Prévention primaire des sujets ayant au **moins 2** autres FDR	**≥ 1,30 (3,4)**	**< 1,30 (3,4)**	**≥ 1,60 (4,1)**	**< 1,30 (3,4)**
Prévention secondaire des sujets ayant une maladie coronaire patente	**≥ 1,30 (3,4)**	**≤ 1,00 (2,6)**	**≥ 1,30 (3,4) malgré une diététique suivie pendant trois mois**	**≤ 1,00 (2,6)**

Facteurs de risque de maladie coronaire, à prendre en compte chez les sujets ayant une élévation du LDL-cholestérol

- Age : homme ≥ 45 ans, femme ≥ 55 ans, ou femme ayant ménopause précoce sans THS
- ATCD familiaux de maladies coronaires précoces (IDM ou MS ≤ 55 ans chez père ou ≤ 65 ans chez la mère ou d'artériopathie quel que soit le siège.
- Tabagisme en cours
- HTA (PA ≥ 140/90 mmHg ou ttt antiHTA en cours).
- HDL-cholestérol < 0,35 g/l (0,9 mmol/l)
- Taux des TG > 2 g/l
- Présence d'une microalbuminurie

Facteur protecteur : HDL-cholestérol ≥ à 0,60 g/l (1,6 mmol/l) ; soustraire alors " un risque " au score de niveau de risque.

Référence : fiche RDP, RDP 199.., ANAES 1997, Conf Hippo 2000, QCM Intest 2000

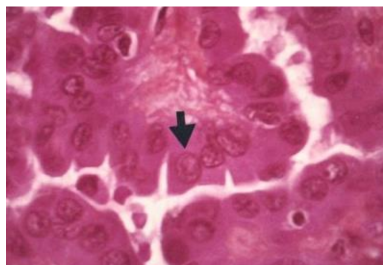
Cancers de la thyroïde Q 339

Asympto ou nodule palpable, signes de compression : douleur dysphonie dysphagie dyspnée I^{123} dépistage I^{131} tttiq dosimétrie

Cancers différenciés (épithéliomas différenciés) *80 %*

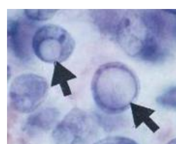
- **ANATOMO PATHOLOGIE**

K PAPILLAIRE[Q] (50 ~ 70 [Q++] %)



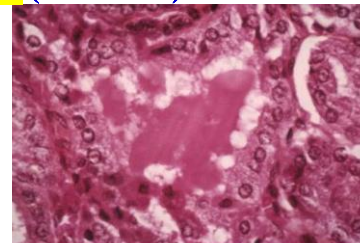
Carcinome papillaire

- **Forme habituelle**
  - T. ferme ± encapsulée svt plurifocale
  - Constituée de papilles = franges conjonctivovascul +calcificat°:calcosphérites
  - Lymphophile
  - Cytoponction svt +
  - Noyau volumineux pâle (en verre dépoli) et typiquement troué de pseudo-inclusions (invaginations du cytoplasme)
  - Sclérose ± infiltrat lymphoplasmocytaire péritumoral (bon pronostic)



- **Extension**
  - Lymphatique[Q] ganglionnaire[Q++++] précoce[Q]
  - Métastases à distance rares[Q]
- **Variantes histologiques**
  - K papillaire sclérosant diffus
  - K papillo-vésiculaires (le + svt)
  - K papillaire à cellules hautes ou cylindriques
  - K papillaire à cellules oncocytaires
  - MicroK (< 1 cm) unique ou multiple

K VESICULAIRE (20 ~ 40 %)



Carcinome vésiculaire

- **Forme habituelle**
  - T. unique ± encapsulée
  - **2 types** : forme très invasive / forme à invasion minime (Dc de malignité difficile)
  - Pas d'anomalie nucléaire
  - Pronostic selon degré d'invasion et niveau de différenciation
  - Cytoponction rarement +
- **Extension**
  - Ganglionnaire + rare : peu lymphophile
  - Envahissement vasculaire et dissémination hématogène : méta (poumon, os, +/- cerveau)
- **Variantes histologiques**
  - K vésiculaire à cellules claires
  - K vésiculaire à cellules oncocytaires ou oxyphiles (épithélioma à cellules de Hürthle) : ne capte pas iode radioactif
  - K insulaire (Pc défavorable)

- **DIAGNOSTIC**

- **Epidémiologie**
  - **F > H** (2~3 pour 1)
  - **Formes familiales de K papillaire** : isolé ou assoc à polypose rectocolique (Sd de Gardner) ou à des hamartomes multiples (Sd de Cowden)
  - **Apport en iode** : diminue sa prévalence, augmente proportion des K papillaire (par rapport aux autres K thyr)
  - **Irradiation** (radiothérapie externe, accidents centrales nucléaires) est le seul facteur de risque indicuté

- **Présentation clinique**
  - **Nodule thyroïdien : 5-10 % des nodules palpables = K ; Arguments cliniques en faveur de malignité =**
    - ATCD d'irradiation[Q+++], hérédité de K thyroidien
    - survenue cz enfant ou après 60 ans, sexe masculin
    - Caractère dur, irrégulier, évolutif (récent ou aggravé récemment), taille > 3 cm, forme ovalaire (+tôt que ronde)
    - Présence d'ADP et/ou de signes compressifs (les 4 « D »)
  - **Modif d'un goitre ancien svt multinodulaire suspecte de malignité si :**
    - Augmentat° récente de volume, apparit° gêne cpressive (dyspnée, dysphonie, trbles de la déglutition, douleurs)
    - Contours irréguliers et bosselés, consistance dure pierreuse, hétérogène
    - Disparition de la mobilité à la déglutition (envahissement extracapsulaire), circulation collatérale, ADP jugulo-carotidiennes ou sus-isthmiques ou parfois sous-angulo-maxillaires, sus-claviculaires ou médiastinales
  - **Autres présentations**
    - Révélation par ADP cervicale (tuméfact° latéro cervicale localisée unique non mobile lors de la déglutition)
    - Révélations par métastases pulmonaires, osseuses
    - Cancer massif (blindage cervical compressif rapidement évolutif)
    - Cancer aigu avec signes inflammatoires (simulant une thyroïdite sub-aiguë ou aiguë)
    - Cancer assoc à hypothyroïdie (par envahissement massif de la glande) ou une hyperthyroïdie (découvert au cours de l'exploration d'un goître multinodulaire ou d'un Basedow)
    - Cancer infraclinique découvert sur écho cervicale (pction pr **cytologie si nodule hypoéchogène > 10 mm**)
    - Microcancers (< 10 mm) découvert sur anapath d'un goitre ou révélé par métastase (90 % K papillaire)

➢ Bilan à réaliser devant une suspicion de cancer de la thyroide

Clinique
- Examen clinique local, régional et général
- Examen ORL avec laryngoscopie directe et indirecte (± vidéostroboscopie laryngé : confirme paralysie laryngé)

Biologie
- **T3l, T4l, TSHus :** le + svt en euthyroidie
- Bilan **hépatique et phosphocalcique**
- **Bilan préopératoire**

Le dosage de la thyroglobuline ne doit pas être effectué pour le dépistage ou pour le diagnostic des cancers thyroïdiens différenciés (standard, niveau de preuve B2).

Imagerie
- **Rx thorax + trachéale**
- **Echographie cervicale** : recherche arguments en faveur de la malignité, mais **aucun signe spécifique**
  - > Nodule hypoéchoG (30 % st des K, ms nodules hyperfctionnels, de thyroïdite, adénomes bénins st aussi hypoéchoG)
  - > Irrégularité des contours ou halo incomplet
  - > Caractère hypervasculaire, Microcalcifications fines (calcosphérites des K papillaires), ADP associées
- **Echo hépatique**
- **Scinti Tc ou I^{123}** : iode est un peu plus sensible que le Tc
  - > 90 % des nodules st hypofixants[Q], dt 10 %[Q] seront des K
  - > Nodule fixant => en faveur de bénignité
  - > Nb : Scinti au **Thallium** (marqueur de cellularité) -> si pas de fixation, en faveur de bénignité
  - > A ce stade là, les métastases sont non fixantes car la thyroide capte tout l'iode. Par contre la scintigraphie après ttt chirurgical ou radiothérapique va permettre de déceler les métastases car il n'y a plus de glande thyroidienne.
- **TDM cervicothoracique** (avec PDC iodé) à réaliser après la scintigraphie, sinon elle serait ininterprétable
- **IRM** cervicale est indiqué en 1[ière] intention s'il est disponible.

Ponction à l'aiguille fine pour analyse cytologique
- Sur nodule ou ADP, par opérateur et cytologiste entrainés sous contrôle échographique
- Frottis suspect (abondance de cellules, anomalies nucléaires) ou malins (inclusions nucléaires des K papillaires)
- Frottis ininterprétables[Q] ou normaux[Q] n'excluent pas le diagnostic[Q]
- Malignité[Q] peut être exclue[Q] si la ponction effondre totalement le nodule[Q] et ramène du liq citrin sans cellules[Q]
- ± étude immunohistochimique (TPO)

➢ Pronostic

Formes de bon pronostic (> 80 %[Q] des cas) : mortalité du fait du K < 2 %
- **< 45 ans**[Q]
- **K papillaire**[Q+] (forme de meilleur[Q+] pronostic[Q]) **ou vésiculaire bien différencié**
- **Pas** d'extension **extracapsulaire**, **ni métastase, ni ADP** (ou atteinte ganglionnaire mineure)

Formes de moins bon pronostic : mortalité 30 %
- > 45 ans
- Carcinome peu différencié, taille > 4 cm, Extension extracapsulaire et/ou ganglionnaire massive et/ou méta
- Hypothyroidie associée : favorise la croissance tumorale par l'intermédiaire de la TSH élevée.

➢ Evolution

Envahissement ganglionnaire
- Ds K papillaire, Adp métastatique n'aggrave pas le risque de mortalité mais augmente le risque de récidive / méta

Récidives locales et régionales

Métastases
- Pulmonaires , Osseuses (dl, #, parfois méta pseudo-anévrismales avec souffle Syst, ostéolyse radio), Cérébrales

➢ Traitement

Chirurgie[Q]

- **Thyroïdectomie** totale[Q] ou lobo-isthmectomie (si K papillaire unique < 2 cm encapsulé ou microcancer) par **cervicotomie exploratice et thérapeutique**
- **Avec exploration[Q] des chaines gglionnaires** + prélèvement[Q] **ADP** pour **extempo**[Q] ; **curage si +** . Le curage est systématique en homolatéral d'une thyroidectomie totale . Ds les autres cas, selon les résultas des picks ggl . Radical en homolat, fctionnel en ctrolat
- Risque iatro (nf récurrent, parathyroïdes => dosage de la calcémie en post op): parathyroïdes sup[Q] st situées à l'intérieur de la gaine thyroïdienne[Q], à mi hauteur du lobe thyroïdien[Q], en dehors du nf récurrent[Q]

Iode radioactif[Q] par voie IV : I^{131}

- Stérilisation radio-isotopique par 100 mCi après **4-6 semaines** de défreinage de la TSH
- Avec contrôle à 6 mois ± doses complémentaires, Doses itératives si récidives locales ou métastases fixantes[Q]

Traitement hormonal freinateur[Q]

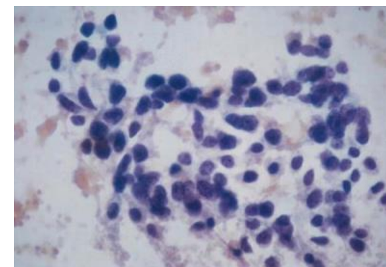
- Par **Lévothyrox** (LT4) 125 – 200 µg/j (opothérapie substitutive[Q] à vie)
- Objectif TSH < 0,1[Q] mU/L[Q] si bon pronostic (exérèse chir complète) ou < 0,01 – 0,005 mU/L si pronostic réservé (K vésiculaire peu différencié, oncocytaire, insulaire, K récidivant ou métastasé)
- Hormonothérapie transitoire par **Cynomel** (T3 Triiodothyronine) pr réduire les phases d'interruption thérapeutique avant l'évaluation par scintigraphie à l'Iode 131 en post-op, la T3 ayant une T1/2 plus courte (< 24h).

➢ Surveillance

- **A vie**
- **Clinique[Q] :** à 6 mois puis ts les ans
- **Biologique : TG[Q+++]** : **marqueur sérique de surveillance[Q] des cancers thyroïdiens différenciés traités** (glycoptn iodée de stockage des H. thyroidiennes)
  - doit être indétectable[Q] si K éradiqué (thyroïdectomie totale / iode 131) : si réapparition = récidive ou méta[Q]
  - Mesure avant défreination et après celle-ci (soit après un mois de sevrage hormonal soit après stimulation par la rhTSH) -> **dosage de la TSH**
  - **L'évolution au cours du temps de la thyroglobuline** et des anticorps anti-thyroglobuline chez un même patient, à condition d'avoir été dosés avec les mêmes techniques, est plus informative qu'un dosage isolé
  - Interprétat° impossible si *Ac anti-TG* + -> mesure simultanée de la concentration d'**Ac anti-TG** par une méthode sensible
- **Scintigraphie I^{131}:** à **6 mois, 1 an et ts les 5 ans** (ou <u>avt si TG +</u>)**, après défreination de la THS**
  - Soit par un arrêt du ttt par T4 au moins 3 semaines avant puis relais par T3 qui sera arrêté 5 j avant
  - Soit administrat de TSH recombinante = rh TSH [ATU pour le moment…] avant de réaliser la scintiG sans arrêter le ttt hormonosubstitutif.
- **RX thoracique[Q]** annuelle[Q]
- **Autres :** Echo, scinti os, octréoscan, <u>PET-scan : indications particulières</u> (TG + sans fixation iode radioactif ; présence d'Ac anti-TG)

K médullaire (à stroma amyloïde) *7 %*

- **ANATOMO PATHOLOGIE**
  - T. dvpée aux dépens des cellules C, parafolliculaires de la thyroïde, productrices de la **calcitonine**[Q] (fait partie du système APUD)
  - Epithélioma médullaire constitué de cellules polygonales ou rondes, disposées en travées ou en îlots.
  - Caractéristiques : Stroma[Q] amyloïde[Q], coloration argyrophiles (Grimelius) et réact° immunohistochimiques ++ (**calcitonine**[D] +, **ACE**[QD] +, chromogranine[QD], **TG -**)
  - **Lymphophile** : Métastases gglionnaires et jugulo carotidiennes fréquentes (90 %)
  - **Métastases à distance multiples et simultanées** : foie, poumon, moelle osseuse…


Carcinome médullaire

- **Formes sporadiques** (70 %) **:** Tumeur localisée, jonction 1/3 moy–1/3 sup du lobe, à proximité du corps ultimo-branchial (riche en cellules C)

- **Formes familiales**[Q+] (30 %) **:** Tumeur multicentrique associée à une hyperplasie des cellules C dans le cadre :
  - **NEM type IIA** : Sd de Sipple[Q++]= Phéo[Q++] (surtt surrénalien et bilat)+ Hyperparathyroidie[Q] + cancer medullaire[Q]
  - **NEM type IIB** : Sd de Gorlin = Phéo + cancer medullaire de la thyroide + aspect marfanoide + névromes multiples + taches pigmentaires + pseudo-Hirschprung
  - **K médullaires familiaux isolés**

- **DIAGNOSTIC**
  - Homme > Femme
  - Nodule isolé surtout médiolobaire > goitre diffus, parfois ADP révélatrice
  - ± **Diarrhée**[Q+] motrice (phéo, hyperparathyroïdie), +/- **Flush / HTA**[Q++] (phéo), +/- Sd paranéo (Cushing)

- **Biologie**
  - (Thyro)**calcitoninémie**[Q] augmentée[Q] (> 100 pg/mL) et stimulable au test à la pentagastrine
  - (**ACE**[Q+] augmentée[Q] : surtout pour la surveillance, pas pour le diagnostic) (élévation de la T4 ds 60% des cas[Q ?])
  - Augmentation des dérivés méthoxylés urinaires (si phéo)
  - Bilan phosphocalcique, PTH et AMPc urinaire (hyperPTH)

Le dosage de la calcitonine sérique est un standard pour le diagnostic des cancers médullaires de la thyroïde : calcitonine de base pour les formes macroscopiques et calcitonine sous stimulation par la pentagastrine pour le dépistage des stades microscopiques dans les formes familiales (standard).

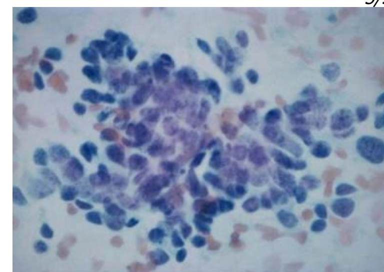
- **Imagerie**
  - **Scintigraphie au MIBG marquée** hyperfixée par les cellules C (dépistage métastatique)

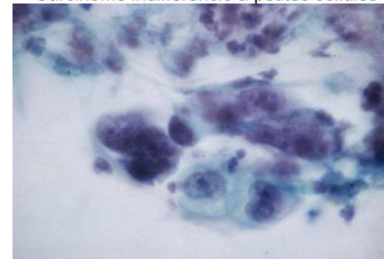
- **Analyse biomoléculaire**
  - Recherche de la mutation/duplication du **proto-oncogène Ret** (chr 10) aprés consentement éclairé. Si la mutation est retrouvé un dépistage biologique régulier doit être réalisé.

- **TRAITEMENT**
  - **Par chir spécialisé** : Cervicotomie exploratrice + extemporané, thyroïdectomie totale[Q] avec curage ggl bilatéral pouvant se prolonger ds le médiastin superieur si pick +
  - **Surveillance** : calcitonine[Q], ACE[Q], +/- cartographies au MIBG ou au DMSA ou immunoscinti antiACE, octréoscan, PET scan
  - En cas de mvs contrôle par le ttt chirurgical : Radiothérapie externe (pas d'Iode 131) ± Sandostatine®
  - **Pronostic** : **Survie à 10 ans : 60-70 %** ds formes avec extension extracapsulaire
  - **Dépistage familial** : seulement si mutation retrouvée[D] chez le patient
    - > Calcitonine de base (N < 10 pg/mL) et sous pentagastrine (N < 30 pg/mL)
    - > + recherche de mutation/duplication de l'oncogène Ret (chr 10)

Les dosages de la calcitonine (avec ou sans stimulation par la pentagastrine) et de l'ACE sont des standards dans la surveillance des cancers médullaires de la thyroïde pour dépister une reprise évolutive (standard).

K anaplasique 2 – 3 %


Carcinome indifférencié à petites cellules


Carcinome indifférencié à gdes cellules

- **ANATOMO PATHOLOGIE**
  - Tumeur volumineuse nécrotique et hémorragique, débordant rapidement la capsule => envahissant les tissus extra-thyroïdiens
  - **2 types**
    - **à petites cellules** : Groupées en massifs entourées de stroma fibreux (dit compact) ou plages de petites cellules rondes (dit diffus)
    - **à cellules géantes** : Cellules fusiformes polygonales et géantes, très indifférenciées anomalies nucléaires et mitotiques abondantes
  - Réactions vis-à-vis de la **TG négatives** ds les zones anaplasiques
  - **Envahissement** rapide des gglions / muscles / trachée / oeso
  - Métastases[Q] + ds 50 % des cas
- **DIAGNOSTIC**
  - **Femme > 60 ans** sur goitre ancien négligé
  - T. rapidement évolutive[Q], fixée, volumineuse, dure-pierreuse, mal limitée, immobile à la déglutition avec signes compressifs (toux, dyspnée, dysphagie, voix cassée)
  - **Métastases précoces**[Q](pulmonaires ++)
  - Diagnostic + : cytologie ou biopsie chir (cervicotomie explo avec extempo)
  - Permet Dc différentiel avec épithélioma différencié, méta, lymphome
- **TRAITEMENT**
  - Chir d'exérèse rarement[Q] possible (car seulement sur forme localisée intracapsulaire)
  - **Radiothérapie externe**[Q] **+ chimio**
  - Evolution : DC avant 1 an (le + svt très précoce en qq semaines) par envahissement cervical ou méta

Tumeurs malignes non épithéliales

- **CARACTERISTIQUES**
  - Absence de marquage immunohistochimique de la thyroglobuline.
- **ETIOLOGIES**
  - **Lymphomes malins non hodgkiniens**[Q]
    - > Lymphomes primitifs de type lymphocytique ou lymphoblastique s/ thyroïdite lymphoplasmocytaire de Hashimoto
    - > Lymphomes généralisés avec envahissement thyroïdien
    - > Lymphomes de type MALT (assoc à atteinte salivaire, gastro-intestinale, respiratoire ou thymique)
  - **Cancer métaplasique d'Herrenschmit à différenciation malpighienne**
  - **Fibrosarcome**
  - **Tératome**
  - **Métastases intra-thyroïdiennes**[Q] (K rein, sein, poumon, colon, mélanome, …)

Pronostic général de tous les cancers de la thyroïde

- **SELON QCM INTEST 2002**
  - **Par ordre décroissant du meilleur au moins bon**
    - Papillaire
    - Vésiculaire bien différencié
    - Vésiculaire moins différencié = trabéculaire
    - Médullaire de la thyroide
    - Anaplasique
  - **Même ordre que la fréquence au diagnostic**

Source : Fiches Rev Prat, Rev Prat 2001, MédiFac, QCM Intest, Medline d'endocrino, SOR FNLCC 02/2001

Hypercalcémie > 2.62 mM/l

Q 340

Cancer, Myélome, Hyperparathyroïdie primaire, Intoxication à la vitamine D

2.2 < Calcémie N < 2. 6 mM/ L à confronter à l'albuminémie ou dosage du Ca ionisé.

85 < Calcémie N < 105 mg/L

Etiologies

4 causes sont à l'origine de 90 % des hyperCa : K avec ou Ø méta os, myélome, Hyperparathyroïdie et intox à la vit D.

- **DEMARCHE DIAGNOSTIQUE**
  - **Interrogatoire** (médoc contenant vit D, ATCD néo, lithiases urinaires répétées)
  - **Examen clinique complet**
  - **Examens bio :**
    - **Calcémie et protidémie**
    - **VS, NFS, EPS, Palc osseuse, urée, créat, iono**
    - **PTH, calciurie (24h, à jeun), phosphatémie, phosphaturie**
  - **Examens morphologiques de débrouillage :** Rx thorax, crane, bassin, rachis
  - **En 2ième intention :**
    - **PTH ↑ : patho parathyroidienne : Echog cervicale ± cervicotomie exploratrice**
    - **PTH ↓ : patho extrathyroidienne :**
      - PTH rp(paranéoplasique), IEPS, 1-25 OH_2 Vit D3, TSH us,
      - scinti osseuse puis clichés centrés sur anomalie,
      - Myélogramme
- **CANCER : 55 %**
  - **Métastases osseuses ostéolytiques ou mixte: 60 %**
    - **K sein > rein, thyroïde, poumon**
    - **Syndrome inflammatoire, ↑ PAL, ↑ Hydroxyproline**
  - **Σ paranéoplasiques[Q] : 10 % => poumon[Q], rein[Q]**
    - **Sécrétion par un carcinome épidermoïde (poumon, œsophage, col utérin) de PTH rp :** ↑ résorption ostéoclastique, ↑ réabsorption rénale de calcium, ↑AMPc néphrogénique et ↑ phosphaturie. PTH est ↓.
- **HYPERPARATHYROÏDIE : 35 %**
  - **Effet :** PTH propre : ↑ T-O osseux (action sur OB et OC résorption > formation, réabsorption rénale : ↑ Ca & ↓ phosphate, ↑ absorption digestive Ca)
  - **Bio :** hyperCa, hypoPhosphorémie, hypercalciurie, hyperphosphaturie, PTH ↑
  - **Rx :** résorption sous périosté des phalanges, clavicule ; résorption houppe phalangienne, aspect piqueté de la voute cranienne
  - **Hyperparathyroïdie primaire**
    - **fréquent, svt ♀ > 60 ans**
    - **Adénome unique (85 %), Hyperplasie des 4 glandes (15 %), K paraT (< 1 %)**
    - **Dl os (zones portantes), lithiase rénale récidivante., chondrocalcinose, fracture patho**
  - **Hyperparathyroïdies[Q] héréditaires : rares (< 20 %)**
    - **Σ d'hypercalcémie-hypocalciurie familiale :** Autosomique dominante du à une mutation du gène du ® calcique : ↓ sensibilité => ↑ synthèse de PTH. Idem au niveau du rein expliquant l'absence d'hypercalciurie.
    - **NEM type 1 (Sd de Wermer :chr 11) =** Hyperplasie parathyroïdes + adénomes pancréatiques et/ou hypophysaires : UGD récidivants avec sécrétion inappropriée de gastrine par un gastinome (syndrome de Zollinger-Ellison), hypoG organique
    - **NEM type 2 = (mutation proto-oncoG Ret =chr.10).**
      - 2A **: Sd de Sipple** = K médullaire thyroïde [D] + phéo [D] + hyperplasie parathyroïdienne [D] (+ Notalgia [D])

(NB : 2B : Sd de Gorlin = K médullaire thyroïde + phéo + aspect marfanoide + névromes multiples + taches pigmentaires + pseudo-Hirschprung)

    - **Hyperparathyroïdie tertiaire : Autonomisation réactionnelle à une hypoCa chronique (hémodialysé chronique)**
- **MYELOME MULTIPLE [Q D]:** Signification pronostique péjorative (Salmon et Durie)
- **HYPERVITAMINOSE D[Q]**
  - ***Apports excessifs :***
    - **Intoxication iatrogénique à la vitamine D** (ttt à poso élevé : hypoparathyroïdie, rachitismes résistants à la vit D, ostéomalacies/ -poroses). **Le + svt prise cachée de vit D**
    - **Sécrétions inappropriées :** Présence aN d'une 1α-hydroxylase non régulable dans un granulome (sarcoïdose, tuberculose, etc.) ou lymphome=> ↑Σ 1-25 (OH)2 vit D3. Ds sarcoïdose : hypercalciurie (20 % des patients) et hypercalcémie (10 %)

> Effet vit D : ↑ absorption Ca & PO43-, action sur OC : lyse osseuse

- **HYPERTHYROIDIE [Q]** : Ds 10 à 50% des hyperT, hyperCa modéré par ↑ T.U osseux
- **CAUSES RARES :**
    - **Hypervitaminose A, immobilisation prolongée, Sd des buveurs de lait ou Σ de Burnett**
    - **Hémopathies lymphomes LMC LLC**
    - **Phéochromocytome, insuffisance surrénalienne, acromégalie, vipome pancréatique**
    - **Médoc :** Thiazidiques[Q], lithium, antiœstrogénes

Diagnostic = calcémie ionisée > 1,3 mmol/L (55 % calcémie totale)

Le plus svt découverte fortuite

- **SIGNES NON SPECIFIQUES**
  - **Asthénie φ & Ψ, perte de poids, deshydratation**
  - **S digestifs banals :** Anorexie, constipation, nausée, vomissement
  - **Sd PUPD, faiblesse musculaire**
  - **Neuro :** Somnolence, obnubilation, Σ confusionnel, céphalée, trble de l'humeur et du caractére
  - **Cardio :** Tachycardie, hypoTA orthostat, **CI absolue aux digitaliques**

- **SIGNES BIO**

CALCEMIE CORRIGEE (MG/L) = CALCEMIE MESUREE + (40 - ALBUMINE EN G/L)X O,8
CALCEMIE CORRIGEE (MM/L) = CALCEMIE MESUREE + (40 - ALBUMINE EN G/L)X O, 02 (1/50)

  - Pour une albumine normalisée de 40 g/L : Δ(Alb) = 10 g/L <==>Δ Ca) = 0,2 mmol.
  - Ainsi, en cas d'hypoalbuminémie, il existe des fausses hypocalcémies ou masque 1'hypercalcémie.
  - **NB : 0.85 < Phosphore < 1.45 mM/l (Qcm !!)**
  - **Alcalose hypochloremique** (sf hyperparaT : acidose h+chloro), **HypoK+, DHEC**
  - **Parfois atteinte rénale :** IR, Protéinurie, Hematurie, HTA

- **ECG**
  - Tachycardie
  - Onde T inversé, ST et QT raccourci
  - ESV, TV, BAV I

- **HYPERCALCEMIES CHRONIQUES :**
  - Lithiase rénale, néphrocalcinose
  - Calcifications tissulaires : médiacalcose vasculaire, kératopathie en bande, calcification conjonctivale, chondrocalcinose (H+paraT), prurit

- **TOLERANCE DEPEND DE LA RAPIDITE D'INSTALLATION ET DE L AGE DU PATIENT**
  - Hypercalcémie < 120 mg/L ou < 3 mM/L le plus svt asymptomatique.
  - Mais si >160 mg/L ou > 4,5 mM/L, il existe une menace vitale.

Traitement

- **Toute hypercalcémie > 120 mg/L ou > 3mM/L doit étre traitée en urgence de façon symptomatique**

- **TRAITEMENT ETIOLOGIQUE** (le + précoce possible)

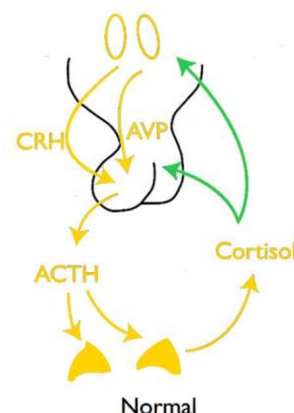
- **TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :**
  - **Réhydratation hydroelectrique systématique abondante :**
    - Apport sodé suffisant, **correction hypoK+ et alcalose métabolique** : permet une ↓ de 20 mg/l
  - **En urgence : ECG, Iono, urée, créat**
  - **Suppression des apports calciques**
  - **CI absolu des Digitaliques, hypokaliémiant, et thiazidique**
  - **HyperCa sévères mal tolérées :**
    - **Calcitonine (Cibacalcine®) action antiostéoclastique, calciurique, antalgique sur méta par vvp forte dose pdt 24-48h**
      - Effet hypocalcémiant rapide en quelques h mais modéré
      - Epuisement de l'effet en quelques j
      - Effets secondaires : nausées, vomissement, flush
    - **Bisphosphonates : Clodranate disodique et Pamidronate de Na (CLASTOBAN®, AREDIA®) par voie parentérale : IVL pdt 3 j.**
      - Effet anti ostéoclastique et anti ostéoblastique
      - Effet puissant et rémanent (sur 2-3 sem) mais action retardé.
      - Normalise la calcémie en 3-5 j
      - Poursuivre Bisphosphonates per os au lg cours pour prévenir les récidives
    - **Diurese forcée par Lasilix ® IV: 100-200mg ttes les 2h avec compensation stricte des pertes => ↑ calciurie**
    - **EER : si IR oligo anurique**
  - **HyperCa Modéré :**
    - **Boisson abondante avec apport sodé, Bisphophonate per os (Clastoban ®)**
  - **Traitement d'appoint :**
    - **Corticoïdes :** Prednisone 30-50 mg/j si Sarcoidose, intox vit D, Myelome. Peu efficace pr les autres. agissent en inhibant l'absorption calcique (QCM)
    - **Chimiottt si K**
    - **Indométhacine ds hyperCa paranéo**

Source : Medline et RDP 199.., QCM intest

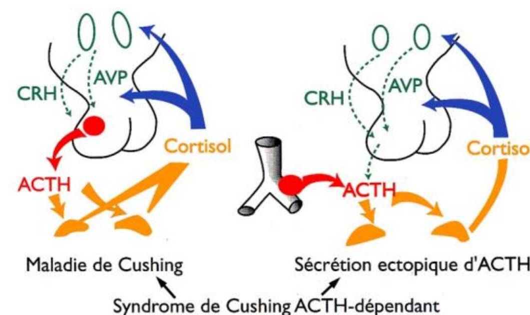
Hypercortisolisme de l'adulte

Etiologie

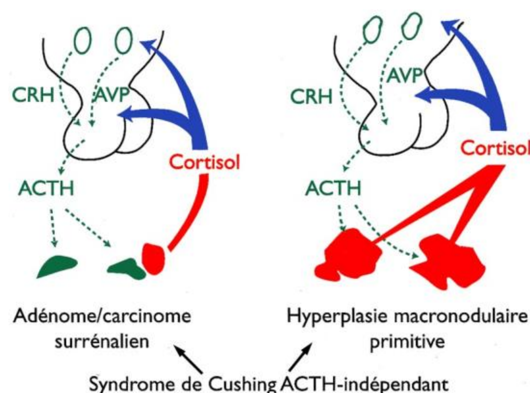
- ***Rappels sur le fonctionnement normal de l'axe corticotrope***
  - **Hypothalamus :** Corticolibérine **(CRH)** et Vasopressine **(AVP = ADH)**
    - => stimulent synthèse de la Pro-opiomélanocortine (POMC) par les cellules anté-hypohysaires
    - => POMC donne Corticotrophine (**ACTH**) + lipotrophine (**LPH**) + Mélanocortine
  - **Hypophyse : ACTH** => effet trophique sur corticosurrénale + stimule synthèse et sécrétion de cortisol + déhydro-épiandrostérone (DHEA) + minéralocorticoïdes (désoxicorticostérone DOC)
  - **Rythme nycétéral de l'ACTH et du cortisol :** minimum à 0 h, augmente en 2ième partie de nuit, max en fin de nuit, puis décroissance progressive dans la journée
  - **Rétrocontrôle négatif du cortisol (**tx normal = 10 mg/j[Q])sur la synthèse et la libération de CRH et d'ACTH



- ***Hypercorticisme***
  - **Définition du Sd de Cushing :** Hypercorticisme endogène avec hypercortisolisme prédominant et non freinable lors du freinage standard par la dexaméthasone.
  - **Exogène** = secondaire à la prise chronique de **corticoïdes** de synthèse
  - **Endogène = sécrétion excessive et chronique de cortisol = HYPERCORTISOLISME => 2 catégories :**
    - **ACTH – dépendant (80 %)**
      - Stimulation des surrénales par une sécrét° excessive inappropriée **d'ACTH** :
        - d'origine eutopique le + svt (**70** %[Q], M[ie] de Cushing[Q]: Adénome à cellules corticotropes hypophysaires) par anomalie de la sensibilité au rétrocontrôle des cellules hypothalamiques ou hypophysaires.
        - d'origine ectopique (**10**%, ACTH ou substance ACTH-like) : Sd de Cushing paranéo (tumeur neuro-endocrine non hypophysaire, KBP[Q], thymome, K du pancréas)
      - ou second[aire] à une sécrét° extrahypothalamiq de CRH (< 1 %)



    - **ACTH – indépendant (20 %)**
      - Sécrétion surrénalienne autonome avec suppression de la sécrét° de l'ACTH par le rétrocontrôle
      - Etio :
        - T. surr unilat bénigne (15%: adénome surrénalien cortisolique) le + svt et parfois hyperplasie macronodulaire bilat des surr
        - T. maligne (5 %, carcinome I[tif] ou corticosurrénalome malin)
      - Dans certains cas, hyperplasie macronodulaire bilat des surr est secondaire à l'expression de Rc anormaux dans la surrénale (ex : Rc au Gastric inhibitory peptide) qui stimulent de manière aberrante la sécrétion de cortisol.



Diagnostic clinique et biologique d'hypercortisolisme

- ***Signes cliniques***
  - **Communs à tous les hypercorticismes**
    - **Modifications morphologiques : poids et cq des effets cataboliques et anti-anabolique du cortisol**
      - Obésité[Q] faciotronculaire[Q] : aspect arrondi lunaire du visage, adiposité du cou et de la nuque (buffalo neck), comblement des creux sus claviculaires
      - Amyotrophie[Q] des racines des membres = proximale[Q] (ceintures, notamment face ant des cuisses) et de la sangle abdominale -> fatiguabilité à la marche / escaliers, palpation du quadriceps crural, manœuvre du tabouret
      - Atrophie cutanée et sous-cutanée => lenteur à la cicatrisation[Q], amincissement[Q]
      - Fragilité cutanéo-capillaire => Ecchymoses au moindre choc (crête tibiale, dos de la main, avt bras)
      - Vergetures pourpres[Q] larges, horizontales s/ les flancs / racine des mb, radiaires ds rég° mammaire /périombilic
      - Erythrose[Q] du visage[Q] et du tronc
      - Symptômes d'hyperandrogénie : hypertrichose[Q], acnée[Q] et séborrhée

Autres symptômes

- HTA systolo-diastolique[Q] par pseudo-hyperaldostéronisme primaire
- Modifications du comportement [Q] : asthénie, irritabilité, insomnie, excitation, anxiété, alternant avec des épisodes dépressifs[Q], syndrome confusionnel, bouffées délirantes rares
- Douleurs osseuses[Q] diffuses dorso lombaires surtout, ostéoporose[Q] : fractures pathologiques costales / vertébrales, ostéonécrose aseptique, **PAS** d'ostéomalacie[Q]
- Manifestations génitales : Aménorrhée[Q] secondaire sans bouffées de chaleur ous spanioménorrhée, impuissance
- Chez l'enfant, cassure de la courbe de croissance ++++

Orientant vers une étiologie

- **Formes virilisantes** (aménorrhée, hirsutisme marqué[Q], raucité de la voix, golfes fronto-temporaux, clitoridomégalie) : par hypersécrétion d'androgènes => évoque carcinome surrénalien
- **Cachexie, catabolisme protidique ++** (amyotrophie particulièrement intense[Q]**), mélanodermie**[Q] (par hypersécrétion de peptides ACTH like), alcalose hypokaliémique sévère[Q]: évoque sécrétion ectopique d'ACTH

NB : « Incidentalome » = tumeur cortico-surrénalienne de découverte fortuite (sur TDM…) sans qu'il y ait forcément d'hypercortisolisme (fréquence des lésions surrénaliennes et hypophysaires non fonctionnelles et asymptomatiques)

Diagnostic biologique

Examens non spécifiques

- Polyglobulie modérée
- Hyperleucocytose à PNN, lymphopénie relative, éosinopénie
- Hyperglycémie[Q] voire DS type II (peut être révélateur)
- Alcalose[Q] hypokaliémique[Q]

Diagnostic + d'hypercortisolisme

Anomalies quantitatives => dosage statique Cortisol sanguin et urinaire

Cortisolémie[Q] vespérale ++ (23-24 h)	**Cortisolémie matinale** :
Discriminante, mais nécessite hospitalisation. Une alternative est le **dosage de cortisol salivaire** sur prélèvements vespéraux (possible en ambulatoire), bien corrélé au CLU	peu de valeur car physiologiquement max chez sujet sain (intérêt ds ISL)
Mesure du Cortisol Libre Urinaire (CLU[Q]) des 24 h +++	
Evalue la fraction de cortisol excrété sans être métabolisé : Apprécie la quantité de cortisol produit sur tt le nycthémère, associé au dosage de la créatininurie (permet d'apprécier qualité du recueil des urines), sur plusieurs jours (car fluctuations spontanées de sécrétion ds l'hypercortisolisme)	

Anomalies qualitatives : dosage dynamique

- **Rupture du rythme nycthéméral[Q] de sécrétion du cortisol** :
  - Cycle du cortisol, au cours d'une hospit, KT veineux en place avant les prélèvements (éviter augmentation du cortisol liées au stress ou sommeil perturbé)
- **Perte du freinage physio par les glucocorticoïdes exogènes** : dexaméthasone
  - Car n'est pas « reconnue » par les dosages de cortisol -> ne les perturbe pas
  - **Freinage « *minute* »** :
    - Dexa **1 mg** à 23 h => Cortisolémie matinale => aN **si > 100 nMol/L** = 3,6 mg/100 mL
    - Freinage « minute » **négatif** ou **aN** doit être confirmé par test de freinage « faible » (+ fiable) car 10 % de FP (réponse anormale sans Sd de Cushing) au test « minute » :
      - Prise d'inducteurs enzymatiques (rifampicine, phénobarbital, Dihydan… => élève clairance de la déxa
      - Œstrogènes (CO => augmentent production de transcortine => élévation artificielle de la cortisolémie)
      - Affection intercurrente, dépression, stress intense, alcoolisme, obésité
  - **Test de freinage « faible » = « standard » :**
    - Dexa **2 mg/j** pdt **2 j** (4 prises de 0,5 mg) => cortisolurie (**Nl < 10 mg/j**) et/ou cortisolémie (**N < 50 nMol/L** = 1,8 g/100 mL) => Ds Sd de Cushing, test négatif[Q]
- **Rq** : **Test de freinage « fort »** : **8 mg/j** pdt **2 j** => pas pour le Dc + ms pr le Dc étiologique (cf. + bas)

Un dosage isolé de cortisol ou d'ACTH n'a pas de signification diagnostique[Q]

Si ce bilan est normal (freinage par un test « minute » ou « faible »[Q]) **: élimine un sd de Cushing**

Diagnostic différentiel

- **Obésité** : Pas de signes cliniques cataboliques, pas d'élévation du CLU, test de freination positif[Q]
- **Cushing iatro** : Cortisolémie et CLU effondrés, contrastant avec la clinique, si prise occulte de corticoïdes : profil psychiatrique, recherche de corticoïdes de synthèse circulant par spectrographie de masse.
- **Hypercortisolisme fonctionnels** (dépressions sévères, OH) : Pseudo-sd de Cushing :
  - Elévation modérée CLU ± freinage « faible » négatif, pas de signes cataboliques, cortisolémie à minuit basse, évolution favorable sous ttt psychotrope / sevrage OH

Diagnostic étiologique

- ***Recherche si ACTH-dépendant ou pas***
  - Dosage **ACTH**[Q+] (méthode immunoradiométrique = IRMA, très sensible) + **dosage cortisol plasmatique**
  - Sur prélèvements multiples en fin d'après-midi ou la nuit en milieu spécialisé
  - **ACTH < 5 pg/mL :** Hypercorticisme ACTH indépendant
  - **ACTH > 15 pg/mL :** Hypercorticisme ACTH dépendant

- ***Syndromes de Cushing ACTH-dépendant (80 %)***

➢ **Réaliser ensuite un test de freinage fort à la dexamethasone**

➢ **Si besoin**

- **Test à la Metopirone :** Principe : La Metopirone inhibe la 11β hydroxylase, enzyme surrénalienne qui convertit le composé S en cortisol (composé S = 17 β OH progestérone). Lorsque l'axe est normalement régulé, la baisse du cortisol entraîne une stimulation de la sécrétion hypophysaire d'ACTH qui vient stimuler la synthèse surrénalienne d'où l'élévation du composé S
- **Test à la CRH** : Stimulation hypophysaire directe entraînant une élévation plasmatique du tx d'ACTH et de Cortisol

	Maladie de Cushing	**Secrétion ectopique d'ACTH**
% de Sd de Cushing	**70 %**	**10 %**
Anapath	**Microadénome**[Q] de qq mm (difficile à voir[Q]) • Conservat° de certaines propriétés des cellules N[ales] (phénotype corticotrope) : réponse à l'injection d'ACTH ou de vasopressine • Présence de ® aux glucocorticoïdes (freinage fort), • Maturation harmonieuse de la POMC (qté égale ACTH, LPH…)	• **Cellules neuro-endocrines** de localisat° bronchique[Q] (50 %), thymiques[Q], pancréatiques, thyroïdiennes (K médullaire), médullo-surr (phéo)… • Au niveau bronchique, peut être bien **différencié** (T. carcinoïde[Q] => même propriétés que adénome hypohysaire) ou **peu différencié** (CBPC[Q]) avec perte des caractéristiques du phénotype corticotrope
Clinique	Argument de fréquence Femme jeune ou d'âge moyen S. d'intensité modérée, progressif sur plusieurs années	**H = F** Sympto rapidement évolutive Signes cataboliques[Q] marqués, amyotrophie sévère[Q] ± mélanodermie
Imagerie	**IRM hypophysaire + Gado** : • visu microadénome ms invisible ds 30% des cas => l'IRM n'exclut pas le diagnostic • FP possible (adénome < 5 mm non sécrétant) => image de microadénome < 5 mm pas suffisant au Dc	**Rx thorax / TDM tho** ± **IRM cervico-tho** voire corps entier ± **Octréoscan** (scinti des ® de la Somatostatine) Carcinoïdes bronchiques peuvent demeurer occultes[Q] plusieurs années après apparition de hypercortisolisme
Biologie	K + et pH le + svt normal	HypoK+[Q], alcalose[Q], hypercorticisme bio intense, **ACTH[Q]> 200 pg/mL**
Freinage fort[Q] **(déxaM 8mg/j pdt 2 j)**	**Positif**[Q] Diminution franche du cortisol **En cas de doute, faire test à la métopirone**[Q] : test positif[Q] voire explosif => Augmentat° explosive stéroïdes en amont de la 11 B hydroxylase car l'ACTH est défreiné (Composé S)	**–**[Q]
Test au CRH ou à l'AVP	**Elevation franche de l'ACTH et du Cortisol**	**–**
POMC	**LPH/ACTH = 1**	**POMC** élevée et **rapport LPH/ACTH élevé**
KT pétreux + CRH	**Après CRH** : concentration en ACTH + élevée ds sinus pétreux inférieurs (drainage hypophyse) que ds VVP (car dilution) + latéralisation	Pas de gradient d'ACTH entre sinus pétreux et périph
TTT (HP)	**Chir hypophysaire** : Par adénectomie sélective transphénoïdale avec correction de l'ins surrénale **Sinon, RXthérapie ou anticortisolique de synthèse :** Op'DDD, Kétoconazole…	TTT du primitif +/- TTT antimitotique continu par OP'DDD qui outre son action inhibitrice de la synthèse de cortisol, a un effet anti-mitotique

- ***Diagnostic des Cushing ACTH-indépendants : TDM[Q] ou IRM surrénalienne ->***
  - **Tumeur surr unilat avec surr controlat atrophique**

	Adénome surrénalien	**Corticosurrénalome**
% de Sd de Cushing	15%	5%
Clinique	Pas d'hyperandrogénie Hypercortisolisme pur Installat° progressive	Hyperandrogénie AEG franche, masse parfois palpable Installation rapide des signes
K +	Pas d'hypokaliémie	Alcalose hypokaliémique marquée
ACTH plasmatique[Q]	**Taux bas[Q] < 5 pg/mL**	
Androgènes (SDHEA, 17 cétostéroïdes urinaires)	N ou bas	Elevés
Précurseurs des stéroïdes (composé S, DOC)	Normaux	Elevés
Test dynamique	Tests sont **négatifs** : pas de freination par Dexamethasone « forte » , pas de réponse à la Metopirone, test à la CRH négatif	
Réponse du cortisol au Synacthène	Test positif (réserve)	Test négatif
Scintigraphie surrénalienne au iodocholestérol[Q]	Hyperfixation unilat Extinction surrénale saine	Pas de fixation sur la tumeur
Imagerie[Q] +++	Masse ronde, bien limitée, homogène de petite taille (< 5 cm) Faible densité spontanée au TDM La surrénale controlatérale est atrophique	Masse de gde taille (> 5 cm), hétérogène, densité élevée, « couronne » dense en TDM Métastases et envahissement locorégional La surrénale controlatérale est atrophique
Histologie	**Score en faveur de la bénignité**	**Score en faveur de la malignité**
	Parfois même l'analyse anapth ne permet pas de le différencier les 2 tumeurs. Ds ce cas, seule l'évolution permettra de les distinguer	
Marqueurs moléculaires	**Expression normale d'IGF-2**	**Surexpression IGF-2**
Traitement (HP)	Surrénalectomie unilat	Chir / ttt anticortisolique Pronostic sombre

- **Volumineuses masses polylobées bilatérales ; hyperplasie surr macronodulaire**
  - Rq : Ds Sd ACTH-dép (adénome corticotrope[Q++] et Cushing paranéo[Q+++]) : hyperplasie bilat[Q++++] des surr !!

- **Surr normales ou discrètement hypertrophiques (formes rares rencontrées chez enfant/ado) :**
  - **Dysplasie surrénale micronodulaire** (ou pigmentaire) **:** contexte sporadique ou familial, ± syndrome de Carney (lentiginose cutanée, myxomes cardiaques et autres tumeurs…)
  - **Sd de Mac Cune-Albright** (tâches cutanées café au lait, dysplasie des os plats, endocrinopathies variées) : hypercorticisme par mutation protéine G entrainant une activation spontanée du Rc à l'ACTH

Recapitulatif

Sd de Cushing	FLU élevé, Cortisolémie 23h élevé, perte du cycle du cortisol Pas de freinage par test dexa « minute » et « faible » : test négatifs				
ACTH dpdt	**Mie de Cushing**	**ACTH élevé** > 15 pg/mL	Freinage fort Dexa +	Metopirone + CRH +	LPH/ACTH = 1
	Secretion ectopiq d'ACTH		Freinage fort Dexa -	Metopirone - CRH -	LPH/ACTH ≥ 7
ACTH indpdt	**Adénome surr**	**ACTH bas** < 5 pg/mL	Freinage fort, Metopirone / CRH négatifs	**Synacthène** + Androgène N précurseur stéroide N	Peu dense, < 5 cm, homogène Non expres° IgF2
	Corticosurr			**Synacthène -** Androgène N élevé précurseur stéroide ↑	Dense, hétéroG , > 5 cm Surexpress° IgF2

Source : Fiches Rev Prat, Rev Prat 2000, MédiFac, QCM Intest 2002, Conf hippocrate Endoc

Adénomes hypophysaires de l'adulte Q344

Generalité

- TB developpés aux dépend des cellules de l'antéhypophyse ayant un retentissement local : volume et général : endocrinien (soit hypersécrétion, soit hyposécrétion hormonale)
- Adénomes hypophysaires en « chiffre »
  - Représente 10 % des tumeurs cérébrales : tumeur sellaire la + fqte chez l'adulte (chez l'enfant : craniopharyngiome)
  - **Sécrétant (75% des cas) de la** :
    - **Prolactine** (60%) le + fqt[Q]
    - GH = **Somatotrope** (20%)
    - ACTH = Corticotrope
    - TSH = Thyréotrope (< 1%)
    - FSH et/ou LH et/ou S.U. α : S.U.commune à FSH et LH = Gonadotrope (rarement fonctionnel)
    - **Mixte**[Q] (GH[Q] + prolactine[Q]) = 10 %
  - **Non sécrétant (25% des cas) : typage immunohistochimique**
  - **Macroadénome** (> 10 mm) ou **microadénome** (< ou = 10 mm)
- Les hormones hypophysaires sont sous la dépendance des neurones de l'hypothalamus médian et de leur neurosécrétion éliminées à la base de la tige pituitaire au niveau du systeme porte hypothalamo-hypophysaire.

	Facteur hypothalamique	
Hormone hypophysaire	**Facteur stimulant**	**Facteur inhibiteur**
Prolactine	**(TRH)**	**Dopamine**
GH	**GH-RH**	**Somatostatine**
LH-FSH	**GnRH = LHRH**	-
ACTH	**CRH**	-
TSH	**TRH**	-

Diagnostic positif

- **ELEMENTS CLINIQUES**
  - **Syndrome tumoral**
    - **Symptomes communs aux différents types d'adénome** (même microadénome) **témoin d'un developpement locoR.**
    - **Extension vers le haut à travers le diaphragme sellaire => extension suprasellaire**

Céphalées [Q]

- Par mise sous tension de la dure-mère du toit de la loge hypophysaire
- Non corrélés à la taille de l'adénome, inconstantes
- Typiquement : frontales interorbitaires et permanentes (mais très variable)

Amputation du champ visuel

- Hémianopsie hétéronyme bitemporale[Q] classiquement par compression du chiasma optique (fibres nasales rétiniennes qui décussent), parfois forme incomplète : quadranopsie bitemporale supérieure (lésion des fibres rétiniennes inferieures)[D]
- Possible atteinte en avant d'1 seul nerf optique (BAV unilat[Q]) ou en arrière d'une bandelette optique (HLH)
- Il s'agit de la complication la + svt révélatrice d'un macroadénome

- **Extension latéralement vers le sinus caverneux**

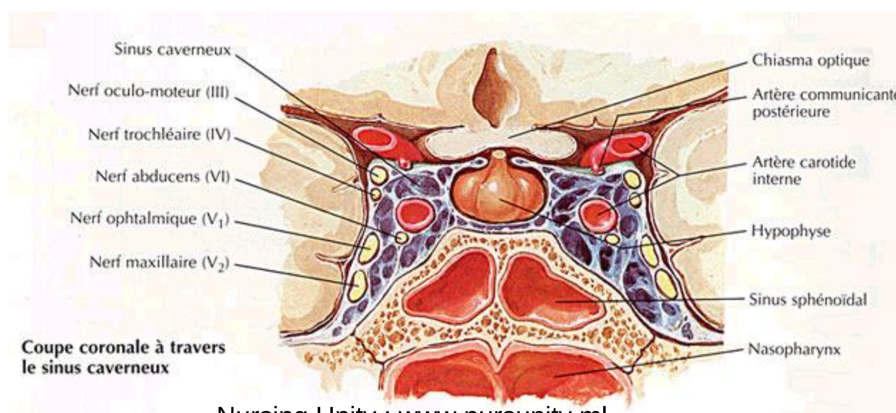
Paralysie occulomotrice

- Diplopie binoculaire par atteinte du III > IV, VI et parfois même ophtalmoplégie unilatérale

Atteinte du Nerf Trijumeau :

- Exceptionnelle, territoire du V1, du V2 seulement. Possible névralgie du V symptomatique. (Q 235)

- **Extension vers le bas : sinus sphénoidal => rhinorhée**
- **L'HTIC**[D] **est rare et tardive =** par blocage des trous de Monroe par un volumineux processus sus-sellaire. **Il** s'agit d'une urgence (risque d'engagement) **à suspecter sur :** céphalées, nausées et vomissements en jet, paralysie du VI (non localisatrice), œdème ou stase papillaire bilat au FO.



Coupe coronale à travers le sinus caverneux

Manifestations hormonales

- **Isolés dans les tumeurs purement intrasellaires** (micro adénomes < 10 mm)
- **Syndromes d'hypersécrétion (**adénomes sécrétants**) : (vu + loin de façon spécifique)**
  - **Sd aménorrhée-galactorrhée**[Q] chez la F **ou impuissance avec gynécomastie** chez l'homme ds les A. à prolactine
  - **Sd de Cushing** pour les adénomes à ACTH (Q 341)
  - **Acromégalie** par hypersécrétion de GH
- **Sd d'insuffisance antéhypophysaire partielle ou totale (= panhypopituitarisme PHP) :**
  - **Mécanisme**
  - Soit destruction de l'hypophyse saine, soit compression de la tige pituitaire (blocage stimulines hypothalamiques) par un volumineux macro-adénome non sécrétant.
  - **Signes cliniques évocateurs :**
  - Triade qui doit être évocatrice dès l'inspection : ***Pâleur, dépilation, Dépigmentation***
  - ***Déficit gonadotrope*** : asthénie, dépilation[Q] et dépigmentat° des mamelons associés à des troubles sexuels qui st svt les premiers signes à apparaître :
    - Femme : aménorrhée secondaire sans bouffée de chaleur, frigidité, baisse de la libido, diminution des seins et de la trophicité vulvo-vaginale, stérilité
    - Homme : dysérections, impuissance, anéjaculations ; baisse de la libido et stérilité
  - ***Déficit thyréotrope*** : asthénie, frilosité, constipation, lenteur des mvts et des idées,[Q] dépilation, rarement bradycardie ; ***pas de myxoedème*** : peau fine[Q] et pâle. Discrète infiltration du visage[Q]
  - ***Déficit corticotrope*** : asthénie[Q], dépigmentation cutanée[Q] (visage, mamelons, OGE), hypoTA, opsiurie[Q], rarement un amaigrissement, hypoG[Q]. Il s'agit de la 1iere insuffisance[Q] à corriger en cas de panhypopituitarisme
  - ***Déficit somatotrope*** chez l'adulte : asthénie, tendance dépressive, relative faiblesse musculaire, augmentation du rapport masse grasse/masse maigre. Tendance à l'hypoG [Q]. Pas d'autres cq. (NB : enfant => nanisme harmonieux)

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Explorations fonctionnelles

- **Diagnostic de l'hypersécretion hormonale**
  - Elle est fonction de l'orientation clinique et propre à chaque type d'adénome
- **Recherche d'un déficit des autres axes hypophysaires**
  - Systématique (quel que soit le volume de l'adénome) à la recherche d'un déficit asymptomatique
  - Indispensable car sert de référence avant d'entreprendre un ttt
  - **Examen à réaliser devant tout adénome à la recherche d'un déficit** :
  - Testostéronémie (H), Estradiolémie(F), FSH et LH de base et après GnRH
  - Cortisolémie à 8h, test au synacthène immédiat, test d'hypoG insulinique +/- test à la métapyrone
  - TSHus, T4l, TSH après test à la TRH
  - GH après stimulation

Tableau résumant les tests à savoir pr explorer les différents axes d'après la conférencière d'Ipesud

Axe	Thyréotrope	Corticotrope	Gonadotrope	Lactotrope	Somatotrope
Hypothalamique	TRH	CRH	LHRH = GnRH	Prolactine Inhibitor factor = +/- dopamine	+ GHRH inhibé par somatosatine
Hypophysaire	TSH[Q]	ACTH	FSH LH	Prolactine	GH
Périphérique	*T4L, T3L*	***Cortisol*** Insuf: cortisolémie à 8h[Q] Hyper : cortisolémie à 23 h et FLU 24 h ***Aldostérone*** ***Androgène***	Femme ***Ostradiol*** ***Progestérone*** Homme ***Testostérone***	***Prolactine***	***IGF1*** ***(somatomédine C)***
Test stimulant	***TRH***	***Au synacthène***[Q] ***HypoG insulinique***	***LHRH***	***Primpéran*** : différencie Hyperprolac **fonct** et **organique** (hypoth/hypoph) ***TRH***[Q] : différencie hyperprolac **hypothalam.** et **hypophysaire**	***HypoG insulinique + Arginine*** ***Glucagon + Propanolol***
Test inhibiteur	–	***A la dexamethasone faible***	–	–	***HGPO***

Explorations morphologiques

- **Rx crâne Face / profil, cliché de face et profil centré sur la selle turcique :** Aucun interêt ds le diagnostic, le + svt S tardif qui peuvent faire évoquer le diagnostic sur un cliché demandé pour une autre raison.
  - Ballonisation de la selle turcique ; si extension vers le plancher, aplatissement sinus sphénoidal et aspect en double fond de la selle de profil ; si extension sup : aspect en bénitier avec érosion de la lame quadrilatère
- **IRM hypophysaire** en 1iere intention[Q] avec/sans Gadolinium en l'absence de CI, coupes sagittale frontale et coronale

Microadénome => intérêt ds le diagnostic positif

- Détectable à partir de **3 mm** (IRM)
- **Signe direct** : **Hyposignal** localisé (hypodensité au TDM) en **T1**. Le **contraste** avec l'hypophyse saine n'apparaît généralement qu'après injection de **PDC** (valable pr TDM/ IRM).
- **Signes indirects** : **Déviation** de la **tige** pituitaire du côté opposé, **asymétrie** hypophysaire, **bombement** localisé du **diaphragme** sellaire

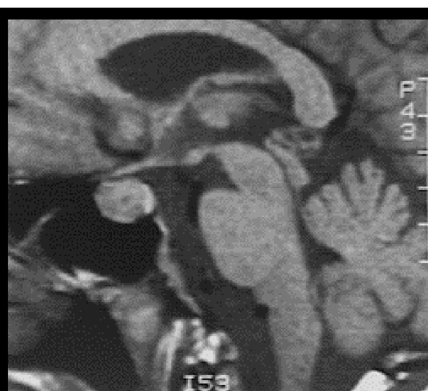
Macroadénome => intérêt ds le bilan d'extension

- **Signe direct** : **Hypersignal** (IRM) / hyperdensité (TDM) qui prend le **contraste**. Aspect svt **hétérogène** avec des foyers de nécrose (hyposignal ou hypodensité) ou d'hémorragie (hypersignal T1 avant injection).
- **Signes indirects** témoignant de l'extension de l'adénome : Idéal pr les rapports parenchymateux et vasculaires pr l'IRM, par contre le TDM est + sensible pr visualiser les destructions osseuses.

Une image doit toujours être interprété au regard des données cliniques et biologiques : 10 % d'incidentalome ds la population générale



TDM CEREBRAL après PDC , coupe coronale : *processus expansif à développement intra et supra-sellaire, refoulant vers le ht les structures vasculaires (A. cérébrale antérieure =tête de flèche). Caractère hétéroG de la lésion : -Zone charnue prenant le contraste -Zone hypodense ne prenant pas le contraste et correspondant à une zone de nécrose intra-tumorale*



IRM en T1, coupe sagittale médiane : *-Augmentation de taille du contenu intra-sellaire, sans différence notable de signal par rapport à la SB . -Hyperintensité de la post-hypophyse reste individualisable. L'adénome ne refoule pas les voies optiques, ni le plancher du 3ème ventricule.*



IRM, incidence frontale : *-Masse hypophysaire. -Tige pituitaire individualisable. -Chiasma optique est en place. -Noter,de part et d'autre de l'adénome, l'hyposignal de la lumière carotidienne*

- **Bilan ophtalmologique**
  - **AV de prés de loin avec et sans correction**
  - CV (Goldman)
  - **FO :** papilles décolorées = atrophiques si atteinte chiasmatique / nerf optique, œdéme papillaire si HTIC
  - Test de Lancaster en cas de Diplopie
- **Artériographie parfois nécessaire** (rapports vasculaires, éliminer un anévrysme)

Anatomopathologie et Immunohistochimie

- **Sur biopsie (**en cas de ttt chirurgical)
- L'administration d'Ac marqués dirigés contre les différentes hormones hypophysaires permet le **typage précis de l'adénome**.

Diagnostic étiologique des insuffisances antéhypophysaires

- **PATHOLOGIE HYPOPHYSAIRE**
  - **Tumorales**
    - **Certains adénomes chromophobes** = non sécrétant = non fonctionnel. L'immunohistochimie a montré que certains adénomes chromophobes secrètent des hormones**.**
    - **Métastases hypophysaires** (poumon, sein, lymphome)
    - **Adénome hypophysaire sécrétant** soit par compression de la tige pituitaire, des zones saines ou nécrose hémorragique de l'adénome
  - **Vasculaires**
    - **Sd de Sheehan**[Q] **= nécrose hémorragique du post-partum** (exceptionnel) par collapsus hémorragique [Q] à la delivrance. Il se caractérise par : absence de montée de lait[Q] (agalactie), absence de retour de couche[Q] (Aménorrhée sans bouffée de chaleur) et hypoglycémie.
    - **Autres nécroses hémorragiques :** Important collapsus hémorragique, surdosage en anticoagulant, diabète, trauma cranien
  - **Iatrogène**
    - **Post chir** de résection d'un adénome sécretant
    - **Post radiothérapie** externe ou locale cérébrale
  - **Processus infiltratif**
    - **Hématochromatose => atteinte élective de la fct gonadotrope**
  - **Infection** (syphilis, BK, abcès à pyogènes) => exceptionnel
  - **Anorexie mentale**
  - **Hypophysite autoimmune**
- **PATHOLOGIE HYPOTHALAMIQUE**
  - **Craniopharyngiome** : TB aux dépends des résidus embryonnaires de la poche de Rathke de siège le + svt suprasellaire très fqte chez l'enfant (1ier cause de tumeur hypophysaire) : retard de croissance (GH), hyperPRL, diabète insipide et cq du Sd tumoral. Sur Rx aspect très évocateur de calcification en « coquille d'œuf » suprasellaire.
  - **Autres tumeurs** : Hamartome, gliome du chiasma, …
  - **Vasculaires** : idem hypophysaire mais mal connues
  - **Iatrogène** : fonctionnelle par corticothérapie au long cours
  - **Processus infiltratif** : sarcoidose et Histiocytose X
  - **Infection** (idem)
  - **Selle turcique « vide »**
    - Présence ds la selle d'un diverticule arachnoidien en continuité avec la citerne chiasmatique qui repousse et lamine l'hypophyse saine.
    - Hyperprolactinémie de déconnexion ds 25% des cas par interruption du flux dopaminergique inhibiteur
    - Insuffisance antéhypophysaire est rare.
- **FORME PARTICULIERE D'INSUFFISANCE ANTEHYOPHYSAIRE PARTIELLE (HP)**
  - Toutes les axes peuvent être atteints isolément (rare)
  - **Sd de Kallman-De Morsier** [Q]**= insuffisance isolée en FSH-LH**
    - **Secondaire à une agénésie du rhinencephale** => hypothalamus non sécrétant mais l'hypophyse reste stimulable par tests dynamiques. deficit prépondérant sur la fct° gonadotrope.
    - Morphotype proche du Klinefelter
    - Diagnostic différentiel sur l'anosmie[Q] propre au Sd de Kallman de Morsier

Diagnostic differentiel d'un adénome hypophysaire

- **Anévrisme**
- **Selle turcique vide**[Q]
- **Sd chiasmatique d'autre étiologie**
  - **Hydrocéphalie**
  - **Arachnoïdite de la base**
  - **Méningite carcinomateuse**

Adénome à prolactine

- **DIAGNOSTIC CLINIQUE**
  - Adénome fréquemment révélé au cours d'une grossesse (poussée[Q]) ou suite à une prise médicamenteuse.
  - **Signes d'hyperprolactinémie**
    - **Hypogonadisme par inhibition de la sécrétion de GnRH**
      - **Chez la femme : *Aménorrhée*[Q]** le + svt secondaire[Q] sans bouffée de chaleur[Q], parfois spanioménorrhée (cycles conservés[Q] mais anovulatoires), stérilité[Q]. ***S d'hypooestrogénie*** : baisse de la libido[Q], asthénie, sécheresse vaginale
      - **Chez l'homme (S rare et tardif) :** Impuissance, baisse de la libido, infirtilité, diminution du volume testiculaire
    - **Effet direct de le prolactine au niveau des glandes mammaires**
      - **Chez la femme : *Galactorrhée*** : C'est svt le premier symptome et dc peut être isolée [Q]. Elle est svt bilatérale[Q], intermittente, spontanée ou provoquée, lactescente et multigalactophorique[Q]. Elle est non spécifique chez la femme car la majorité des galactorrhées se font à prolactinémie normale.
      - **Chez l'homme : *Gynécomastie*** (+ rare), ***galactorrhée*** (exceptionnelle)
  - **Signes d'acromégalie à rechercher** (Adénome mixte = 10 % des adénomes hypophysaires => QS)
  - **Sd tumoral[Q] (QS)**
    - Rare chez la femme car découvert au stade de microadénome généralement, bcp + fqt chez l'homme car la découverte est svt tardive au stade de macroadénome[Q].
  - **S d'insuffisance hypophysaire (QS)**

- **DIAGNOSTIC PARACLINIQUE**
  - **B-hCG +++**
  - **Fonction rénale et hépatique +++**
  - **TSH us**
  - **Bilan hormonal**
    - **Dosage statique**
      - **Prolactinémie de base**
      - Pathologique ***si > 20 ng/ml*** [Q]; si > 100~200 ng/ml[Q] : diagnostic d'adénome hautement probable
      - Prélèvement : Matin à jeun au repos allongé depuis 15 min avec KT en place. 2 prélèvements à 15 min d'écart
    - **Dosage dynamique**
      - **Test à la TRH**
      - En cas d'adénome, pas de réponse. (tx < 2N)[Q]
        La prolactinémie ne peut s'élever après stimulat°, celle-ci étant déjà maximale.
      - En cas d'hyperprolactinémie fonctionnelle / médoc, la prolactinémie s'élève après stimulation => Test +
      - En cas d'hyperprolactinémie de déconnexion hypothalamique, TRH va stimuler la sécrét° hypophysaire en PRL

	Test à la TRH	Test au Primpéran
HPL fonctionnelle	+ [Q]	+
HPL de déconnexion	+	–
HPL hypophysaire	– [Q]	–

      - **Test aux antagonistes dopaminergiques : Primpéran métoclopramide**
      - En cas d'adénome hypophysaire ou d'hyperprolactinémie de déconnexion hypothalamique, le test est négatif. L'antagoniste dopaminergique ne liberera pas l'axe H-H
    - **Bilan du retentissement sur les autres hormones hypophysaires**
      - **Adénome mixte : GH et IGF 1**
      - **FSH, LH, E 2, Testostérone, Cortisolémie à 23 h et corticolurie des 24h, TSHus,**
  - **Diagnostic morphologique** (QS)

- **DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL D'UNE HYPERPROLACTINEMIE**

Diagnostics à éliminer en priorité	Evoquer alors
❑ Grossesse ++++ ❑ Prise médicamenteuse = **1ière cause**Q ➢ **Oestroprogestatif**Q ➢ **Psychotrope** : tous les NLQ, ADTQ ➢ **Antiémétique** : NL « cachés » : -Metoclopramide (Primpéran) Q -Metopimazide (Vogalène) -Domperidone (Motilium) ➢ **AntiHTA**: Aldomet®, reserpine (tensionorme), verapamil, Aldactone ➢ **Opiacés** Q ➢ **AntiH2** : CimetidineQ (Tagamet®) ❑ Hypothroidie périphériqueQ ❑ SOPK ou Sd de Stein-Leventhal ❑ Insuffisance rénale chronique ❑ Cirrhose hépatique ❑ Anorexie mentale ❑ Fonctionnelle : stress, émotion, effort physique	CAUSE HYPOPHYSAIRE (sans lésion de l'axe H-H) ❑ Adénome à prolactine (macro ou microQ), adénome mixte CAUSE HYPOTHALAMIQUE OU HYPOPHYSAIRE altérant la tige pituitaireQ ***Hyperprolactinémie de déconnexion*** par suppression du tonus dopaminergique inhibiteur ❑ **Macroadénome hypophysaire**Q (sécrétant ou non sécrétant) ❑ **Tumeur intrasellaire, parasellaire ou hypothalamique** ➢ Craniopharyngiome (enfant, calcification suprasellaire, Anomalie CV précoce) ➢ Méningiome, gliome, germinome, métastases, kyste épidermoidien, kyste arachnoidien ❑ **Pathologie infiltrative** ➢ Sarcoidose, Histiocytose X, tuberculose, hypophysite lymphocytaire ❑ **Selle turcique « vide »** ❑ **Séquelle de radiothérapie cérébrale** ❑ **Abcés hypophysaire**

- **TRAITEMENT D'UN ADENOME A PROLACTINE (HP)**

 **En cas de Microadénome**

- ❑ En absence de retentissement systémique, abstention tttiq.
- ❑ **Ttt médical :** Agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle BROMOCRIPTINEQ Parlodel® per os à débuter au cours d'une hospitalisation en raison d'effets secondaires fréquents (hypoTA, Nausée, dl abdo, tble de l'humeur).
  Ttt prolongé à la dose minimale efficace atteinte progressivement et surveillance trimestrielle de la prolactinémie avec IRM annuel. Une fois le ttt arrété, controler très régulièrement la PRL, si élevé => reprendre le ttt.
  Patiente prévenue de la possible grossesse ss ttt => contraception hormonale non oestroprogestative
- ❑ **Ttt chirurgical peut être proposé en 2ième intention en cas d'un refus de la poursuite du ttt médical.** Patient devra être prévenu du risque de récidive (exérèse incomplète) et des risques chirurgicaux

 **En cas de Macroadénome**

- ❑ **Pas de conscensus,** soit résection de l'adénome par voie trans-sphénoidale précédé et suivi d'un ttt par bromocriptine ; soit ttt médical sous couvert d'une surveillance ophtalmologique stricte.
- ❑ **Complications** : rhinorrhée de LCR, Diabète insipide transitoire, Ins antéhyophysaire (ttt à vie), méningite, récidive
- ❑ **Si invasifs :** Ttt par Bromocriptine +/- radiothérapie. Pas de chirurgie

 **En cas de désir d'un enfant**

- ❑ Ttt médical à dose suffisante (normalisation de la PRL) ne contre-indique pas la reprise des cycles ovulatoires. En cas de survenue de grossesse, selon patiente, le bromocriptine sera ou non maintenue.
- ❑ **Grossesse**
  - **Surveillance regulière ophtalmo et morphologique**. (IRM non injecté de Gado car grossesse au 2ieme et au 3ieme trimestre). Absence d'effet sur le volume de l'adénome => abstention
  - **Augmentation de volume** : soit chir, soit corticottt forte dose, soit reprise Bromocriptine (contreversée)
  - **Nécrose brutale de l'adénome :** impose chirurgie en urgence
- ❑ **L'allaitement n'est pas CI si les voies optiques ne st pas menacées**

 **La Bromocriptine peut être indiqué ds l'hyperprolactinémie non tumorale**Q (IRC terminale, …) si besoin.

Adénome somatotrope ou à GH

- Il est responsable de 95% des acromégalies qui est une pathologie rare (50 cas / million d'habitant)

- **DIAGNOSTIC CLINIQUE**
  - Le diagnostic est svt tardif du fait de l'apparition insidieuse d'un Sd dysmorphique
  - **Sd dysmorphique**
    - **Mécanisme :** Il est la scq de l'action de l'IGF1 (somatomédine C) sécrété par le foie ss l'influence de la sécrétion en GH.
    - **Dysmorphie acrofaciale**
      - **Face :** allongée, saillie osseuse (arcades sourcilières[Q]), prognathisme[Q] de la machoire inf (S le + évocateur si acquis[Q]) perte de l'articulé dentaire[Q], aspect chevalin
      - **Crâne :** saillie osseuse (mastoides et protubérances occipitales[Q]), sinus frontaux géants[Q], au niveau de la selle turcique présence d'un bec acromégalique[Q] (hypertrophie des clinoides anterieures et du tubercule de la selle), augmentation du périmètre cranien[Q]
      - **Mains et pieds :** élargis, carrés avec épaississement du coussinet plantaire, ***taille des bagues et pointure changent,*** déformation en ancre de marine de P3 sur les Rx[Q]
      - **Tronc :** Cyphose dorsale, hyperlordose lombaire
      - **Peau :** Hypertrophie dermoépidermique, hypersudation[Q], hypertrichosité
      - **Articulation :** Arthralgie voire arthropathie dégénérative[Q]
    - **Organomégalie**
      - **CardioV :** D'abord hypertrophie du VG puis évolution vers l'Ins Cardiaque avec dilatation ventriculaire, ***HTA***[Q] +++
      - **Foie, rein, rate, gldes salivaires, gldes endocrines** (goître, testicule, diabète[Q]) : augmentation de volume
      - **Colon :** Mégadolichocolon, polypes et K coliques
      - **Respi :** Augmentation de la CPT, Sd obstructif (hypertrophie muqueuses), emphysème, SAS +++
      - **Sd de Raynaud, Sd du canal carpien**[Q] : très fqt
  - **Recherche d'une hyperprolactinémie associée** [Q] (QS)
    - **Soit par action lactotrope de la GH**
    - **Soit par secretion de PRL par un adénome mixte** (40% des adénomes à GH st mixtes)
    - **Soit par interruption du rétrocontrôle hypothalamique**[Q] **par un macroadénome hypophysaire**
  - **Sd tumoral** (QS)
  - **Sd d'insuffisance antehypophysaire** (QS)

- **DIAGNOSTIC PARACLINIQUE**
  - **Bilan biologique**
    - **NFS** (anémie par hémodilution), **Glycémie à jeun** (hyperG[Q]), **Bilan lipidique** (HyperTG type IV), **Urée urinaire, Albuminémie** (Bilan azoté +), **Bilan phosphocalcique** (Hyperphosphorémie[Q] avec calcémie normale, hypercalciurie avec phosphaturie normale)
  - **Bilan hormonal**
    - **Statique**
      - ***Dosage de la GH urinaire sur 24 h :*** augmentée
      - ***Cycle de la GH*** (mesure horaire) : + informatif que dosage ponctuel car secretion pulsatile et nbx facteurs de variation (sommeil, stress, jeûne, médoc). présence de + de 3 points > ***2 ng/ml*** est en faveur du daignostic.
      - ***Dosage de l'IGF1 plasmatique*** : affrme le diagnostic
    - **Dynamique**
      - ***HGPO*** : normal[t] -> induit baisse GH plasmatique. Chez l'acromégale, pas de freination de la secretion de GH [Q].
      - Pas d'interet d'autres tests dynamiques (si doute : test à la TRH => élévation paradoxale de la GH)
  - **Autres**
    - **Diagnostic morphologique** (QS)
    - **Surveillance particulière à réaliser :** Ophtalmologique,coloscopique et de la fonction VG régulières

- **ETIOLOGIE DES ACROMEGALIES**
  - **Adénome somatotrope** > 95 %
  - **Tumeur hypothalamique** (ganglyocytome surtt)
  - **Sd paranéoplasique** avec sécrétion ectopique de GH ou de GH-RH : tumeurs carcinoides (intestin, poumon, pancréas), KBP à petites cellules, adénomes surrénaliens, tumeur endocrine du pancréas

- **TRAITEMENT**
  - **Exerese chirurgicale systematique** par voie transsphénoidale[Q] pouvant etre précédé par un ttt médical par un analogue de la somatostatine[Q] : OCTREOTIDE (Sandostatine®) qui a une action frénatrice sur la secretion de GH
  - **En post op**, surveillance du taux de GH ; **Si élévé, poursuite du ttt par octréotide**. En cas d'insuffisance, on peut y associer un agoniste dopaminergique BROMOCRIPTINE[Q]
  - Place de la radiothérapie à préciser

Adénome gonadotrope

- Ces adénomes st très rarement sécrétant (le + svt FSH). Le + svt non fonctionnels (marquage immunocytochimique + sans hypersecretion hormonale plasmatique)

- **CLINIQUE**
  - **Terrain : homme surtt**
  - **Sd tumoral** : Svt important, c'est lui qui amènent au diagnostic d'adénome hypophysaire.
  - **Signes d'insuffisance antéhypophysaire** : Ils st très fqts soit par destruction de l'hypophyse saine, soit par compression de la tige pituitaire (blocage stimulines hypothalamiques) par un volumineux macro-adénome non sécrétant. L'insuffisance gonadotrope avec signes d'hypogonadisme est svt présente.
  - **Autres signes** :
    - **Homme :** puberté précoce, macroorchidie (FSH) rares
    - **Femme :** hyperstimulation ovarienne (FSH) rare

- **EXPLORATION BIOLOGIQUE**
  - **Dosages hormonaux statiques**
    - **Dissociation entre un taux de FSH élevé et un taux de LH bas** (en cas d'adénome secretant). Parfois SU α élevé. En cas de taux de LH élevé, il y a alors élévation de la testostéronémie (exceptionnel).
  - **Tests dynamiques**
    - **Test à la GnRH (pas de réponse)**
    - **Test à la TRH : élévation paradoxale des gonadotrophines**
  - **Rexherche d'un deficit antéhypophysaire ou d'autres secretions hormonales associées**.
    - On peut parfois se retrouver avec un hypogonadisme à FSH élevé => pb de diagnostic différentiel avec la ménopause chez la femme, un hypogonadisme d'o. testiculaire chez l'homme.
- **EXPLORATION MORPHOLOGIQUE (QS)**

Adénome corticotrope

- Responsable d'une Mie de Cushing qui ést l'etiologie la + fqte du sd de Cushing
- Le + svt, c'est un microadénome dont la mise en évidence peut être très difficile (va jusqu'au cathtérisme des sinus pétreux)
- Cf Q 341

Adénome thyréotrope

- Très rare : moins de 1 % des adénomes hypophysaires
- **CLINIQUE**
  - **Tableau d'hyperthyroidie avec goître**
  - **Sd tumoral présent au diagnostic (svt un macroadénome)**
- **PARACLINIQUE**
  - **TSHus normale ou modérément augmenté**
  - **T4l et T3l st élevées**
  - **Elévation fqte de la SU α libre de la TSH** (rapport SU α / TSH > 1)
- **DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**
  - **Il se pose aves un sd de résistance centrale aux hormones thyroidiennes en absence d'image d'adénome à l'IRM. En faveur de ce second diagnostic : le contexte familial et un rapport SU α / TSH < 1**

Source *: Fiches Rev Prat, RDP 98-99, MediFac, Conf Hippo & Med Line d'Endocrino,Conf IPESUD, QCM Intest 2000, Atlas d'Anatomie Netter, Icono Atlas « rx sur le net par Den »*